

**DIE MIXED CONNECTIVE
TISSUE DISEASE
- EINE EIGENSTÄNDIGE
NOSOLOGISCHE ENTITÄT**

Ulrike Sindermann

*Liss
München*

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. N. Zöllner

DIE MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE

- EINE EIGENSTÄNDIGE NOSOLOGISCHE ENTITÄT

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians Universität zu München

vorgelegt von

Ulrike Sindermann

aus Augsburg

1985

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der

Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Schattenkirchner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 21. November 1985

1.	Einleitung	1
2.	Lebenslauf	2
3.	Wissenschaftliche Ausbildung	3
4.1.	Studium der Rechtswissenschaften	4
4.2.	Studium der Staatswissenschaften	5
4.3.	Studium der Geschichte	6
4.4.	Studium der Philosophie	7
4.5.	Studium der Literaturwissenschaft	8
4.6.	Studium der Soziologie	9
4.7.	Studium der Psychologie	10
4.8.	Studium der Pädagogik	11
4.9.	Studium der Ethik	12
4.10.	Studium der Religionswissenschaft	13
4.11.	Studium der Kunstgeschichte	14
4.12.	Studium der Musikwissenschaft	15
4.13.	Studium der Theaterwissenschaft	16
4.14.	Studium der Filmwissenschaft	17
4.15.	Studium der Medienwissenschaft	18
4.16.	Studium der Informationswissenschaft	19
4.17.	Studium der Kommunikationswissenschaft	20
4.18.	Studium der Interdisziplinären Wissenschaften	21
4.19.	Studium der Transdisziplinären Wissenschaften	22
4.20.	Studium der Querschnittswissenschaften	23
4.21.	Studium der Grenzgebiete	24
4.22.	Studium der Schnittstellen	25
4.23.	Studium der Brückendisziplinen	26
4.24.	Studium der Hybridwissenschaften	27
4.25.	Studium der Konvergenzdisziplinen	28
4.26.	Studium der Synergien	29
4.27.	Studium der Emergenzen	30
4.28.	Studium der Komplexität	31
4.29.	Studium der Systemtheorie	32
4.30.	Studium der Komplexitätsforschung	33
4.31.	Studium der Komplexitätsmanagement	34
4.32.	Studium der Komplexitätsökonomie	35
4.33.	Studium der Komplexitätssoziologie	36
4.34.	Studium der Komplexitätspsychologie	37
4.35.	Studium der Komplexitätspädagogik	38
4.36.	Studium der Komplexitätsethik	39
4.37.	Studium der Komplexitätsreligion	40
4.38.	Studium der Komplexitätsphilosophie	41
4.39.	Studium der Komplexitätsästhetik	42
4.40.	Studium der Komplexitätsliteratur	43
4.41.	Studium der Komplexitätsmusik	44
4.42.	Studium der Komplexitätskunst	45
4.43.	Studium der Komplexitätsarchitektur	46
4.44.	Studium der Komplexitätsdesign	47
4.45.	Studium der Komplexitätsmoderndesign	48
4.46.	Studium der Komplexitätsinteraktionsdesign	49
4.47.	Studium der KomplexitätsUser Experience Design	50
4.48.	Studium der KomplexitätsService Design	51
4.49.	Studium der KomplexitätsBusiness Design	52
4.50.	Studium der KomplexitätsSocial Design	53
4.51.	Studium der KomplexitätsEnvironmental Design	54
4.52.	Studium der KomplexitätsHealth Design	55
4.53.	Studium der KomplexitätsFood Design	56
4.54.	Studium der KomplexitätsFashion Design	57
4.55.	Studium der KomplexitätsAutomotive Design	58
4.56.	Studium der KomplexitätsAerospace Design	59
4.57.	Studium der KomplexitätsMarine Design	60
4.58.	Studium der KomplexitätsAeronautics Design	61
4.59.	Studium der KomplexitätsSpace Design	62
4.60.	Studium der KomplexitätsEnergy Design	63
4.61.	Studium der KomplexitätsWater Design	64
4.62.	Studium der KomplexitätsEarth Design	65
4.63.	Studium der KomplexitätsAtmosphere Design	66
4.64.	Studium der KomplexitätsCosmos Design	67
4.65.	Studium der KomplexitätsUniverse Design	68
4.66.	Studium der KomplexitätsMultiverse Design	69
4.67.	Studium der KomplexitätsParallel Universe Design	70
4.68.	Studium der KomplexitätsAlternate Universe Design	71
4.69.	Studium der KomplexitätsPocket Universe Design	72
4.70.	Studium der KomplexitätsBubble Universe Design	73
4.71.	Studium der KomplexitätsIsland Universe Design	74
4.72.	Studium der KomplexitätsOasis Universe Design	75
4.73.	Studium der KomplexitätsEnclave Universe Design	76
4.74.	Studium der KomplexitätsSanctuary Universe Design	77
4.75.	Studium der KomplexitätsRefuge Universe Design	78
4.76.	Studium der KomplexitätsHaven Universe Design	79
4.77.	Studium der KomplexitätsHarbor Universe Design	80
4.78.	Studium der KomplexitätsPort Universe Design	81
4.79.	Studium der KomplexitätsGateway Universe Design	82
4.80.	Studium der KomplexitätsEntrance Universe Design	83
4.81.	Studium der KomplexitätsAccess Universe Design	84
4.82.	Studium der KomplexitätsApproach Universe Design	85
4.83.	Studium der KomplexitätsArrival Universe Design	86
4.84.	Studium der KomplexitätsEntry Universe Design	87
4.85.	Studium der KomplexitätsIngress Universe Design	88
4.86.	Studium der KomplexitätsEntrance Universe Design	89
4.87.	Studium der KomplexitätsAccess Universe Design	90
4.88.	Studium der KomplexitätsApproach Universe Design	91
4.89.	Studium der KomplexitätsArrival Universe Design	92
4.90.	Studium der KomplexitätsEntry Universe Design	93
4.91.	Studium der KomplexitätsIngress Universe Design	94
4.92.	Studium der KomplexitätsEntrance Universe Design	95
4.93.	Studium der KomplexitätsAccess Universe Design	96
4.94.	Studium der KomplexitätsApproach Universe Design	97
4.95.	Studium der KomplexitätsArrival Universe Design	98
4.96.	Studium der KomplexitätsEntry Universe Design	99
4.97.	Studium der KomplexitätsIngress Universe Design	100
4.98.	Studium der KomplexitätsEntrance Universe Design	101
4.99.	Studium der KomplexitätsAccess Universe Design	102
5.	Fazit	103

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. ALLGEMEINER TEIL	3
2.1. Kollagenosen	3
2.1.1. Systemischer Lupus erythematodes	3
2.1.1.1. Allgemeines	3
2.1.1.2. Klinische Manifestationen	4
2.1.1.3. Laborbefunde	5
2.1.1.4. Diagnosekriterien	7
2.1.1.5. Ätiologie und Pathogenese	7
2.1.1.6. Therapie und Prognose	8
2.1.2. Progressive systemische Sklerodermie	9
2.1.2.1. Allgemeines	9
2.1.2.2. Klinische Manifestationen	9
2.1.2.3. Laborbefunde	11
2.1.2.4. Diagnosekriterien	11
2.1.2.5. Ätiologie und Pathogenese	12
2.1.2.6. Therapie und Prognose	13
2.1.3. Polymyositis	13
2.1.3.1. Allgemeines	13
2.1.3.2. Klinische Manifestationen	14
2.1.3.3. Laborbefunde, Elektromyogramm, Muskelbiopsie	16
2.1.3.4. Ätiologie und Pathogenese	17
2.1.3.5. Therapie und Prognose	17
2.2. Überlappungssyndrome	18

2.3.	Mixed Connective Tissue Disease	20
2.3.1.	Allgemeines	20
2.3.2.	Klinische Manifestationen	20
2.3.3.	Laborbefunde	22
2.3.4.	Ätiologie und Pathogenese	23
2.3.5.	Therapie und Prognose	24
3.	SPEZIELLER TEIL - EIGENE UNTERSUCHUNGEN	25
3.1.	Einleitung	25
3.2.	Patienten	25
3.3.	Untersuchungsplan	25
3.4.	Ergebnisse	28
3.4.1.	Mixed Connective Tissue Disease	29
3.4.1.1.	Kasuistiken	29
3.4.1.2.	Zusammenfassung der Ergebnisse	52
3.4.1.2.1.	Klinische Manifestationen und Verlauf	53
3.4.1.2.2.	Laborbefunde	59
3.4.1.2.3.	HLA-Antigene	63
3.4.1.2.4.	Therapie	64
3.4.2.	Überlappung zwischen progressiver systemischer Sklerodermie u. Polymyositis	66
3.4.2.1.	Kasuistik	66
3.4.2.2.	Zusammenfassung der Ergebnisse	69
3.4.3.	Überlappung zwischen progressiver systemi- scher Sklerodermie u. syst. Lupus erythema- todes	70
3.4.3.1.	Kasuistik	70
3.4.3.2.	Zusammenfassung der Ergebnisse	75
3.4.4.	Polymyositis mit anti-RNP-Antikörpern	76
3.4.4.1.	Kasuistik	76
3.4.4.2.	Zusammenfassung der Ergebnisse	79

	Seite
3.4.5.	Systemischer Lupus erythematosus mit anti-RNP-Antikörpern
	80
3.4.5.1.	Kasuistik
	80
3.4.5.2.	Zusammenfassung der Ergebnisse
	84
3.5.	Vergleich Erstdiagnosen - Diagnosen bei der Nachuntersuchung
	85
4.	DISKUSSION
	87
5.	ZUSAMMENFASSUNG
	96
6.	LITERATURVERZEICHNIS
	98

1. Einleitung

Der Begriff "Kollagenose" wurde 1950 von Klemperer (52) für Erkrankungen verwendet, die durch gleiche morphologische Veränderungen des Bindegewebes gekennzeichnet sind: Umwandlung der zwischenzelligen Komponente des Bindegewebes in Form fibrinoider Kollagenveränderungen und myxomatöser Schwellung der Grundsubstanz.

Klemperer (52) zählte zu den Kollagenosen folgende Erkrankungen:

Rheumatisches Fieber
Chronische Polyarthritits
Polyarteriitis nodosa
Systemische Sklerodermie
Dermatomyositis
Lupus erythematodes visceralis

Da es sich bei diesen Krankheitsbildern nicht um Kollagenstoffwechselstörungen handelt, wird im englischen Schrifttum die Bezeichnung "connective tissue disease" bevorzugt, im deutschen Sprachgebrauch wird jedoch weiterhin der Begriff "Kollagenose" verwendet.

Die Kollagenosen weisen nicht nur morphologische, sondern auch zahlreiche klinische und immunologische Gemeinsamkeiten auf. Es handelt sich um Systemerkrankungen mit zahlreichen Organmanifestationen, wobei besonders die Gelenkbeteiligung bei allen Krankheitsbildern vorkommen kann. Charakteristisch ist weiterhin eine abnorme immunologische Reaktionsbereitschaft, die sich vor allem im Nachweis zahlreicher Autoantikörper zeigt. Die Ätiologie der Erkrankungen ist unbekannt; die morphologischen, klinischen und immunologischen Gemeinsamkeiten weisen auf verwandte pathogenetische Mechanismen hin.

Ein weiterer Hinweis für die nosologische Verwandtschaft dieser Erkrankungen ist die Tatsache, daß Mischformen vorkommen können. Für diese, einer Krankheitsentität nicht exakt zuzuordnenden Krankheitsbilder, wurde die englische Bezeichnung "overlap-syndrome" (Überlappungssyndrom) geprägt (93).

Sharp beschrieb 1972 ein Krankheitsbild, das durch Überschneidung der klinischen Merkmale des systemischen Lupus erythematodes, der systemischen Sklerodermie und der Polymyositis gekennzeichnet ist (91). Bei diesen Patienten fanden sich Antikörper, die mit einem extrahierbaren Zellkernantigen (ENA = extractable nuclear antigen) reagierten. Da diese Antikörper in hohen Titern als pathognomonisch für dieses Krankheitsbild erachtet wurden, nahm Sharp das Vorliegen eines eigenständigen Krankheitsbildes an, das er als "mixed connective tissue disease" (MCDT) bezeichnete. In deutschsprachigen Publikationen wurde auch die Bezeichnung "Sharp-Syndrom" verwendet (82). Es wurde zunächst angenommen, daß es sich hierbei um eine Erkrankung mit guter Prognose handelt, insbesondere da keine schwere Nierenbeteiligung vorkomme und die Krankheit gut auf niedrige Steroiddosen anspreche.

Inzwischen vorliegende langjährige Verlaufsbeobachtungen lassen jedoch Zweifel entstehen, ob es sich um ein eigenständiges, von den Überlappungssyndromen zu unterscheidendes Krankheitsbild, insbesondere bezüglich unterschiedlicher Dignität handelt (6,68,75).

An Hand eigener Erfahrungen wird diese Fragestellung diskutiert und mit den aus der Literatur bekannten Erfahrungen verglichen.

2. Allgemeiner Teil

2.1. Kollagenosen

Einleitend werden die Kollagenosen, die Teil des Krankheitsbildes der mixed connective tissue disease sein können, kurz beschrieben.

2.1.1. Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

2.1.1.1. Allgemeines

Der SLE ist eine systemische Erkrankung, die vorwiegend das Gefäßbindegewebe befällt (Vaskulitis) und infolgedessen zu zahlreichen Organmanifestationen führt.

Während des 19. Jahrhunderts wurde der Begriff "Lupus erythematoses" für eine Hauterkrankung des Gesichts verwendet. Osler wies 1904 auf die durch eine Vaskulitis bedingte systemische Form der Erkrankung hin. Libman und Sacks machten 1924 auf die typische Herzbeteiligung in Form einer verrukösen Endokarditis aufmerksam (26). 1948 wurde von Hargraves die LE-Zelle in Knochenmarksausstrichen von Patienten mit Lupus erythematoses entdeckt (39). Es handelt sich um neutrophile Granulozyten mit phagozytierten Kernmaterial anderer Leukozyten im Protoplasma der Zelle. Die LE-Zelle galt lange Zeit als wichtigster diagnostischer Laborbefund des SLE.

Der Nachweis antinukleärer Antikörper im Serum der Patienten durch indirekte Immunfluoreszenz war ein weiterer wichtiger Schritt in der Serodiagnostik des SLE (Friou 1957, 29).

Die Entdeckung speziell gegen Doppelstrang-DNS (ds-DNS) gerichteter Antikörper bildete schließlich die Grundlage zur Erforschung der Pathogenese dieser Erkrankung (Ceppellini 1957, 18). Diese Antikörper gelten heute als wichtigstes serologisches Kriterium zur Diagnose des SLE.

Die Inzidenz der Erkrankung beträgt 6-7 Fälle pro 100.000 Bewohner pro Jahr. Zu 90% werden Frauen im gebärfähigen Alter befallen. Die Krankheit kann in jedem Alter auftreten. Am häufigsten manifestiert sie sich jedoch zwischen 15. und 25. Lebensjahr. Die schwarze Rasse weist eine höhere Erkrankungsrate auf als die weiße Rasse (24,85).

2.1.1.2. Klinische Manifestationen

Zu Beginn der Erkrankung sind oft nur Allgemeinsymptome wie Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber vorhanden.

Eine der häufigsten Krankheitsmanifestationen ist die Arthritis (70-80% der Patienten). Meist kommt es zu einer symmetrischen Gelenkbeteiligung ohne knöcherne Destruktionen mit bevorzugtem Befall der Hand- und Fingergelenke (56,62,85).

Schmerzhafte Bewegungseinschränkungen können auch auf einen Muskelbefall hinweisen, der meist in Form einer interstitiellen Myositis bei 40-50% der Patienten auftritt (85).

Pathognomonisch für den SLE ist ein schmetterlingsförmiges Erythem über Nase und Wangen, das bei etwa der Hälfte der Patienten vorkommt. Weitere SLE-typische Hautveränderungen sind Papeln sowie erythematöse und hyperkeratotische Plaques mit zentraler Atrophie und randförmigen De- und Hyperpigmentierungen (Lupus erythematoses discoides). An der Schleimhaut lokalisierte oronasale Ulzerationen sind durch die Vaskulitis bedingt. 70% der Patienten leiden unter einer diffusen Alopezie (24,85).

Die verschiedenen Effloreszenzen werden durch UV-Licht ausgelöst oder verschlechtert.

Die Nierenbeteiligung (bei 50% der Patienten) stellt eine der prognostisch bedeutsamsten Manifestationen dar. Histologisch können fünf verschiedene Formen unterschieden werden:

mesangiale Lupusnephritis
fokale Lupusnephritis
diffuse proliferative Lupusnephritis
membranöse Lupusnephritis
interstitielle Lupusnephritis

Außer der mesangialen Form können alle zum nephrotischen Syndrom und zur Niereninsuffizienz führen (84).

Lymphadenopathien sind in 50% der Fälle zu beobachten. Eine Hepato- oder Splenomegalie kommt nur in 20-30% der Fälle vor.

Eine Serositis in Form einer Pleuritis oder Perikarditis findet sich bei 30-40% der Patienten. Seltener ergeben sich Hinweise für einen Myokardbefall oder eine Endokarditis Libman-Sacks (24,85).

Die durch die Vaskulitis bedingte Schädigung der peripheren Gefäße zeigt sich bei 20% der Patienten in einem Raynaud-Syndrom (85).

Periphere Neuropathien, Enzephalopathien in Form von Anfallsleiden und organische Hirnsyndrome weisen auf eine Beteiligung des Nervensystems hin.

Am Auge kommen in seltenen Fällen eine Iritis, retinale Hämorrhagien und Exsudationen vor (24,85).

2.1.1.3. Laborbefunde

Als unspezifische Entzündungszeichen findet man beim SLE eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, eine Hypergammaglobulinämie und mitunter bei Krankheitsaktivität ein erhöhtes C-reaktives Protein.

Die Blutbildveränderungen äußern sich in Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie.

Bei Nierenbeteiligung sind im Harn Erythrozyten, Leukozyten und erhöhte Proteinwerte nachweisbar (24,85).

Bei 95% der Patienten sind LE-Zellen im Blut nachzuweisen. Weitere immunologische Befunde zeigt Tabelle 1.

Antikörper (AK) im Serum
Zellkernantikörper
AK gegen ds-DNS
AK gegen ss-DNS
AK gegen Sm-Antigen
AK gegen Ribonukleoprotein
AK gegen RNS
AK gegen Cardiolipin
AK gegen Gammaglobuline
AK gegen Erythrozyten
AK gegen Leukozyten
AK gegen Thrombozyten

Tabelle 1: Autoantikörper bei Patienten mit SLE

ds-DNS = Doppelstrang-DNS

ss-DNS = Einzelstrang-DNS

Die anti-ds-DNS-Antikörper gelten als wichtigstes serologisches Kriterium zur Diagnose des SLE. Bei Krankheitsaktivität finden sich hohe anti-ds-DNS-Antikörper-Titer und erniedrigte Komplementwerte im Serum der Patienten als Ausdruck der Immunkomplexbildung (104,111).

Antikörper gegen Sm-Antigen, das Teil des ENA-Komplexes ist, sind ebenfalls ein für die Diagnose richtungsweisender Laborbefund.

Antikörper gegen ss-DNS, Ribonukleoprotein und RNS sind unspezifische Befunde, die auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen vorkommen.

Gegen Cardiolipin gerichtete Antikörper bedingen eine falsch-positive serologische Luesreaktion; gegen Gammaglobulin gerichtete Antikörper einen positiven Test auf Rheumafaktor.

Antikörper gegen Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten sind für die bereits genannten Blutbildveränderungen verantwortlich (104,111).

2.1.1.4. Diagnosekriterien des SLE

Zur Diagnose des SLE hat die American Rheumatism Association (ARA) 1971 14 Kriterien vorgeschlagen, von denen mindestens vier gleichzeitig oder zu verschiedenen Zeiten erfüllt sein müssen (15,19). Sie sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

1. Gesichtserythem
2. Discoider Lupus
3. Raynaud-Phänomen
4. Alopezie
5. Photosensibilität
6. Orale oder nasale Ulzerationen
7. Arthritis ohne Deformierung
8. LE-Zellen
9. chron. falsch-positiver Test für Syphilis
10. Proteinurie
11. Zylindrurie
12. Pleuritis und/oder Perikarditis
13. Psychose und/oder Konvulsionen
14. hämolyt. Anämie, Leukopenie und/oder Thrombozytopenie

Tabelle 2: Kriterien zur Diagnose des SLE (15,19)

2.1.1.5. Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt. Es wird z.B. diskutiert, daß eine Virusinfektion als Ursache der Erkrankung dienen könnte (111). Weiterhin fand sich bei SLE-Patienten eine verminderte Suppressoraktivität der T-Lymphozyten auf die B-Lymphozyten, möglicherweise bedingt durch lymphozytotoxische Antikörper.

Dieser Defekt könnte für eine B-Zell-Vermehrung und persistierende Autoantikörperbildung verantwortlich gemacht werden (60,67).

Pathogenetisch handelt es sich beim SLE um eine Immunkomplexkrankheit. Die aus ds-DNS, anti-ds-DNS-Antikörpern und Komplement bestehenden Immunkomplexe lagern sich bevorzugt in den Gefäßwänden der kleinen Arterien und Arteriolen ab, sind jedoch auch in der Niere (mesangial und entlang der glomerulären Basalmembran) und der Haut (zwischen Dermis und Epidermis) nachweisbar. Sie führen zu entzündlichen Veränderungen und Gewebeschäden, wobei besonders die Vaskulitis für die zahlreichen Organmanifestationen beim SLE verantwortlich gemacht wird (111).

Als wichtiges Experimentalmodell zur Erforschung des SLE dienen die New Zealand Black/White Mäuse, bei denen es zu einer SLE-ähnlichen Krankheit mit Immunkomplexnephritis und nachweisbaren anti-ds-DNS-Antikörpern kommt (100).

Die beobachtete familiäre Häufung von SLE-Patienten deutet auf eine genetische Disposition für diese Erkrankung hin. Es wird angenommen, daß eine Assoziation zwischen Krankheitsempfänglichkeit und bestimmten HLA-Antigenen besteht. HLA-Typisierungen ergaben eine erhöhte Frequenz folgender Antigene bei SLE-Patienten: HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR2 und DR3 (10,99,108).

Als Auslösemechanismen der Erkrankung findet man Sonnenlicht, Infektionen und Streß. Ein SLE-ähnliches Krankheitsbild kann durch verschiedene Medikamente ausgelöst werden (85).

2.1.1.6. Therapie und Prognose

Die Therapie des SLE richtet sich nach Krankheitsaktivität und Organmanifestation. Blande Verlaufsformen werden mit nicht-steroidalen Antirheumatika und längerfristig mit Chloroquin behandelt. Kortikosteroide und/oder Immunsuppressiva sind Mittel der Wahl bei hoher Krankheitsaktivität mit schweren Organmanifestationen (85).

Die Prognose der Krankheit ist nicht voraussehbar. Sie ist davon abhängig welche Organe befallen sind. Die Mortalitätsrate des SLE liegt zwischen 8,8 (schwarze Rasse) und 3,4 (weiße Rasse) pro Million Einwohner pro Jahr. Die Zehn-Jahres-Überlebensrate beträgt 79%. Todesursachen sind insbesondere Niereninsuffizienz infolge progressiven Nierenbefalls und Sepsis (33,50,106).

2.1.2. Progressive systemische Sklerodermie (PSS)

2.1.2.1. Allgemeines

Die PSS ist eine Systemerkrankung mit entzündlichen und fibrotischen Veränderungen des Bindegewebes, die zu Sklerosierung und Atrophie der Haut und der inneren Organe führen (109).

Die Inzidenz der Erkrankung beträgt 2-12 Fälle pro Million Einwohner pro Jahr. Vorwiegend sind Frauen im Alter zwischen 20 und 50 Jahren betroffen (Verhältnis Frauen zu Männer 2:1). Die Manifestation der Erkrankung ist jedoch in jedem Alter möglich (97).

2.1.2.2. Klinische Manifestationen

Die ersten Manifestationen der PSS zeigen sich an der Haut. Im Anfangsstadium ist die Haut teigig geschwollen (ödematöses Stadium). Im weiteren Verlauf kommt es zur Induration (induratives Stadium) und schließlich zur Sklerose und Atrophie des Gewebes. Die Haut ist straff, verhärtet, glänzend, unverschieblich und mit tieferen Strukturen wie Sehnen und Gelenken fest verhaftet. In der Subkutis können umschriebene Kalkablagerungen vorkommen (Thibierge-Weissenbach-Syndrom). Die Erkrankung schreitet von den Fingern symmetrisch nach proximal fort mit Befall der Arme, des Gesichts, des Halses und der Brust. Im Gesicht führen die Veränderungen zu mimischer Starre, Mikro-Stomie und Ektropiumbildung der Augenlider. Weiterhin findet

man Teleangiektasien sowie Pigmentationsstörungen. Ein typischer Befund im Mund ist ein verkürztes und sklerosiertes Zungenbändchen (76).

In 90% der Fälle besteht ein Raynaud-Phänomen, das der Erkrankung um Jahre vorausgehen kann. Bei stark verminderter Durchblutung kann es an den Fingerspitzen zu Nekrosen kommen (17).

Gelenkmanifestationen im Sinne von Arthralgien und Morgensteifigkeit sind oft Frühsymptome der Erkrankung. Zu Arthritiden kommt es jedoch nur in seltenen Fällen (weniger als 10%).

Bereits bei Beginn der Erkrankung findet man häufig Begleitmyositiden der proximalen Skelettmuskulatur mit Muskelschwäche und Muskelschmerzen (16,97).

Die Beteiligung des Gastrointestinaltraktes (in circa 75% der Fälle) manifestiert sich bei den meisten Patienten in einer Fibrosierung und Weitstellung des Ösophagus mit daraus resultierender Hypomotilität. Bei Befall des Intestinums finden sich radiologisch starre Dilatationen der Duodenalsegmente sowie Wandstarre und Dilatationen im Jejunum ("closed accordion sign"). In seltenen Fällen ist das Kolon in Form breitbasiger Divertikel betroffen. Auf Grund dieser Veränderungen haben die Patienten vielfältige Beschwerden wie Dysphagie, Malabsorption, Maldigestion, Diarrhoe und Obstipation (76).

Fibrotische Veränderungen der Lungen, die bei 70% der Patienten vorkommen, imponieren im Röntgenbild als interstitielle Zeichnungsvermehrung. Erstes klinisches Symptom ist eine Belastungsdyspnoe.

Pleuritis und Pleuraerguß sind seltener zu finden (16).

Durch eine Herzbeteiligung in Form einer Myokardfibrose kann sich eine Kardiomyopathie mit Erregungsleitungsstörungen und Linksherzversagen entwickeln. Pulmonaler Hochdruck als Folge einer Lungenfibrose kann zu Rechtsherzinsuffizienz führen. Eine Manifestation am Perikard führt zu fieberhafter Perikarditis

oder einem Perikarderguß (16).

Die Nierenbeteiligung bei der PSS zeigt sich klinisch in einer malignen Hypertonie und einer sich schnell entwickelnden Niereninsuffizienz. Pathomorphologisch liegt ihr eine Intimaproliferation und fibrinoide Nekrosen der Nierengefäße zugrunde (54).

Periphere Neuropathien, vor allem eine Trigeminusneuralgie, können auf Grund fibrotischer Veränderungen in der Umgebung des Nerven vorkommen. Eine Beteiligung des ZNS ist nicht bekannt (16).

2.1.2.3. Laborbefunde

Es gibt keine für die Sklerodermie typischen Laborbefunde. Als unspezifische Entzündungszeichen findet man eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und eine Hypergammaglobulinämie.

Proteinurie und Erythrozyturie sind Hinweis auf eine Nierenbeteiligung (76).

Bei 30% der Patienten kann ein Rheumafaktor im Serum nachgewiesen werden. Antinukleäre Antikörper finden sich bei 60% der Patienten (83). Antinukleoläre Antikörper (Antikörper gegen niedrigmolekulare RNS) werden von manchen Autoren als pathognomonisch für die Erkrankung angesehen (31,76). Anti-DNS-Antikörper sind nicht nachweisbar.

2.1.2.4. Diagnosekriterien der PSS

Von der ARA sind 1980 Kriterien zur Diagnose der PSS aufgestellt worden (63).

Als Hauptkriterium dient die proximale Sklerodermie mit Befall der Haut des Gesichts, des Nackens, des Rumpfes und der Extremitäten.

Die Nebenkriterien sind:

1. Sklerodaktylie
2. Nekrose der Fingerspitzen oder Substanzverlust des distalen Fingerpolsters
3. Auf dem Röntgenbild nachweisbare, bilaterale basilare pulmonale Fibrose

Zur Diagnose sollten entweder das Hauptkriterium oder zwei der drei Nebenkriterien erfüllt sein.

2.1.2.5. Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der PSS ist unbekannt. Das Vorkommen von Autoantikörpern im Serum der Patienten und das häufige Zusammentreffen mit anderen Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel Lupus erythematoses (12) und Sjögren-Syndrom (16) gelten als Hinweis für Autoimmunmechanismen.

Die zahlreichen Organmanifestationen bei der PSS basieren auf einer vaskulären Fibrose (109). In diesem Zusammenhang wird folgender pathogenetische Mechanismus diskutiert: wiederholte Endothelzellverletzungen, die möglicherweise durch einen zytotoxischen Faktor im Serum der Patienten (51,53) verursacht werden, führen zu erhöhter Gefäßwandpermeabilität mit Thrombozytenaggregation und Einwanderung myointimaler Zellen in die zerstörte Region. Durch Proliferation dieser Zellen und Ablagerung von Bindegewebssubstanz wird das Gefäßlumen verengt. Der daraus resultierende verminderte Blutfluß und intravaskuläre Koagulationen führen in den Organen zu reaktiver Fibrose und Atrophie. In der Niere bewirken diese Veränderungen eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems mit nachfolgenden malignen Hypertonus (16).

Für die PSS wird, ähnlich wie beim SLE, eine genetische Disposition angenommen. Untersuchungen über eine Assoziation zwischen bestimmten HLA-Antigenen und dieser Erkrankung haben eine erhöhte Frequenz folgender Antigene bei PSS-Patienten ergeben:

HLA-DR5 (110) sowie die Kombination HLA-B8/DR3 (48).

2.1.2.6. Therapie und Prognose

Eine Therapie, die sicheren Einfluß auf den Verlauf der PSS hat gibt es nicht. Kortikosteroide haben im ödematösen Anfangsstadium einen entzündungsmindernden Effekt, können jedoch eine fortschreitende Fibrosierung des Gewebes nicht aufhalten. Bei Behandlung mit D-Penicillamin oder mit Immunsuppressiva konnten ebenfalls keine eindeutigen Erfolge festgestellt werden (16,109).

Die Progression der Erkrankung ist verschieden. Es können in kurzer Zeit sämtliche Organsysteme befallen sein; ebenso ist jedoch auch ein langsames Fortschreiten der Erkrankung über viele Jahre sowie ein Stillstand möglich. Prognostisch ungünstig sind gastrointestinale Komplikationen, pulmonaler Hochdruck, eine Kardiomyopathie und eine Nierenbeteiligung (16,76,109).

2.1.3. Polymyositis/Dermatomyositis (PM/DM)

2.1.3.1. Allgemeines

Die Polymyositis ist vorwiegend eine Erkrankung der proximalen Skelettmuskulatur mit entzündlichen und degenerativen Veränderungen. Besteht gleichzeitig eine Hautbeteiligung in Form einer erythematösen Dermatitis, bezeichnet man die Erkrankung als Dermatomyositis.

Bohan und Peter (13) stellten für die Polymyositis/Dermatomyositis folgende Einteilung auf:

Gruppe 1: primäre idiopathische Polymyositis

Gruppe 2: primäre idiopathische Dermatomyositis

Gruppe 3: DM/PM in Verbindung mit einem Neoplasma

Gruppe 4: DM/PM mit Vaskulitis im Kindesalter

Gruppe 5: DM/PM bei gleichzeitiger klinischer Manifestation einer weiteren Kollagenose

Die Inzidenz der DM/PM insgesamt beträgt zwei Fälle pro Million Einwohner pro Jahr (78). Frauen sind etwa doppelt so häufig wie Männer betroffen. Nur die DM/PM bei Patienten mit einem Neoplasma kommt häufiger bei Männern vor. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen 40 und 60 Jahren. Die Erkrankung kann allerdings in jedem Alter auftreten (14,23).

2.1.3.2. Klinische Manifestationen

Das Leitsymptom der Polymyositis ist die symmetrische Schwäche der proximalen Muskulatur. Muskelschmerzen und Druckempfindlichkeit sind weitere Merkmale der Erkrankung. Die Beschwerden beginnen meist in der Beckengürtelmuskulatur oder im Bereich des Schultergürtels. Die Gesichtsmuskulatur bleibt unbeteiligt. Von den Nackenmuskeln sind bevorzugt die Beuger befallen. Bei fortgeschrittener Erkrankung findet man Muskelatrophien und symmetrische Kontrakturen über Fingern, Ellenbogen und Knien (23).

Eine Beteiligung des Myokards mit Tachykardie, Rhythmusstörungen und pathologischen EKG-Veränderungen läßt sich bei 30-50% der Patienten feststellen (14,23).

Weitere Begleitscheinungen der PM sind Arthralgien und seltener Arthritiden (13,14).

Bei etwa 30% der Patienten ist eine Raynaud-Symptomatik zu beobachten (13).

Bei einer Beteiligung der Atemmuskulatur (2-4% der Patienten) ergeben sich respiratorische Störungen, die sich in einer verminderten Vitalkapazität äußern. Mitunter kann es auch zu einer pulmonalen Manifestation der Erkrankung in Form einer Lungenfibrose kommen (14,23).

Ein Befall der Pharynx- und Larynxmuskulatur, der zu Dysphagie und Dysphonie führen kann, ist selten (14).

Die Muskulatur des Ösophagus und des Intestinums ist ebenfalls nur in wenigen Fällen betroffen. Es resultiert eine Hypomotilität dieser Organe (13).

Zusätzliche Befunde bei der Dermatomyositis sind eine livide Verfärbung der Augenlider mit periorbitalem Ödem (heliotropes Exanthem) sowie eine schuppige, erythematöse Dermatitis über den proximalen Interphalangealgelenken, Handrücken, Ellenbogen, Knien, Innenknöcheln, Oberkörper und Gesicht. Periungual sind teleangiektatische Gefäßerweiterungen feststellbar (13,14).

Bei den Patienten der Gruppe 3 (DM/PM mit Neoplasma) handelt es sich vorwiegend um Männer über 50 Jahre mit einem malignen Tumor. Es wird diskutiert, daß es sich in diesem Fall bei der DM/PM um ein paraneoplastisches Syndrom handeln könnte (13,14).

Für die DM/PM im Kindesalter sind Weichteilverkalkungen und eine nekrotisierende Vaskulitis, die vor allem den Gastrointestinaltrakt befällt, charakteristisch (13,14).

Die Patienten der Gruppe 5 weisen neben der DM/PM noch zusätzlich klinische Zeichen anderer rheumatischer Erkrankungen auf. So ergeben sich vor allem Überlappungen mit der Sklerodermie, aber auch mit dem Lupus erythematoses und der chronischen Polyarthrit (13,14,78).

2.1.3.3. Laborbefunde, Elektromyogramm und Muskelbiopsie

Im entzündlichen Stadium kommt es bei den Patienten zu einer Erhöhung folgender Serumenzyme: CK, Aldolase, LDH, GOT und GPT. Die CK kann dabei auf das 80-fache des Normwertes ansteigen. Die erhöhten Enzymwerte gehen mit der Entzündungsaktivität parallel.

Als weitere Folge der Muskelzerstörung können eine Kreatinurie und mitunter eine Myoglobinurie festgestellt werden (14).

Als unspezifische Entzündungszeichen findet man bei der Hälfte der Patienten eine erhöhte BKS und eine Hypergammaglobulinämie.

LE-Zellen, Rheumafaktor und antinukleäre Antikörper sind, außer bei Patienten mit Überlappungen anderer rheumatischer Erkrankungen, selten anzutreffen (23,78).

Die Diagnose der Polymyositis wird durch Elektromyogramm (EMG) und histologische Untersuchung einer Muskelbiopsie gesichert. Das EMG zeigt myopathische Veränderungen, die auch bei anderen Muskelerkrankungen vorkommen, wie zum Beispiel Verkürzung der Dauer und Verkleinerung der Amplitude des Aktionspotentials. Für die PM relativ typische Bilder sind Fibrillationspotentiale und positive scharfe Wellen als Zeichen einer Spontanaktivität (78).

Die Muskelhistologie zeigt folgende, für die PM charakteristische Veränderungen (78):

- Degeneration der Typ I- und Typ II-Fasern mit Nekrosen und Phagozytose
- Regeneration der Fasern (große Kerne mit prominenten Nukleoli)
- Variation der Fasergröße
- perivaskuläre und interstitielle entzündliche Infiltration mit Lymphozyten u. Plasmazellen
- interstitielle Fibrose

2.1.3.4. Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der DM/PM ist ebenso wie bei anderen Kollagenosen unklar. Es gibt zahlreiche Hinweise für Autoimmunmechanismen bei dieser Erkrankung. Während jedoch die Bedeutung humoraler Immunphänomene (PM-Antikörper) noch nicht geklärt ist, weisen einige Arbeiten auf die Bedeutsamkeit des zellvermittelten Immunsystems in der Pathogenese hin (21,22). Eine Störung dieses Systems im Sinne einer abnormen Reaktivität der T-Lymphozyten konnte nachgewiesen werden. So zeigten Lymphozyten aus dem Blut von DM/PM-Patienten bei Inkubation mit Muskelhomogenat einen viel höheren Transformationsgrad als Kontrollgruppen. Der Grad der Transformation korrelierte mit der Krankheitsaktivität und war unter Kortikosteroidtherapie vermindert. Die transformierten Lymphozyten waren gegenüber dem Muskelgewebe zytotoxisch (21).

Bei Tieren kann eine der Polymyositis vergleichbare Erkrankung durch Injektionen mit Skelettmuskelantigenen und Freud's Adjuvans induziert werden. Die Lymphozyten der Tiere sind ebenfalls gegenüber Muskelgewebe zytotoxisch (22).

Die verschiedenen Einteilungen der DM/PM erschweren die Untersuchungen einer möglichen Assoziation zwischen bestimmten HLA-Antigenen und dieser Erkrankung. Es gibt mehrere Studien zu diesem Thema. Am häufigsten scheinen jedoch die Antigene HLA-B8 und HLA-DR3 mit der DM/PM im Erwachsenenalter assoziiert zu sein (32).

2.1.3.5. Therapie und Prognose

Die medikamentöse Therapie der DM/PM erfolgt mit Kortikosteroiden sowie Immunsuppressiva wie Methotrexat, Cyclophosphamid und Azathioprin. Mit diesen Medikamenten kann zwar eine Remission der Erkrankung erreicht werden, erneute Exazerbationen lassen sich jedoch nicht vermeiden (14,23,78).

Die Prognose der Erkrankung hat sich seit Einführung der Steroid-

therapie verbessert. Die Mortalitätsrate der DM/PM-Patienten insgesamt beträgt 30%, wobei der größte Teil dieser Rate von den Patienten der Gruppe 3 gebildet wird, die auf Grund ihres Neoplasmas sterben. Weit seltener kommt es zu Todesfällen durch Befall der Pharynx- und Atemmuskulatur (Aspirationspneumonie, Ateminsuffizienz), kardiale Zwischenfälle durch Myokardbeteiligung und Therapiekomplikationen (23,78).

2.2. Überlappungssyndrome

Im Verlauf klinischer Studien beobachtete man, daß es bei den Kollagenosen zu Überschneidungen der verschiedenen Krankheitsbilder kam. Für diese Mischformen wurde im englischen Schrifttum die Bezeichnung "overlap syndrome", im Deutschen der Begriff "Überlappungssyndrom" geprägt (93).

Grundsätzlich ist jede Überlappung der verschiedenen Kollagenosen möglich. Bestimmte Manifestationen wie zum Beispiel eine Begleitmyositis können jedoch typischerweise bei mehreren Erkrankungen vorkommen (PSS, SLE, chron. Polyarthrititis, Panarteritis nodosa, rheumat. Fieber) und rechtfertigen deshalb noch nicht die Diagnose "Überlappungssyndrom", die nur beim Vollbild beider Erkrankungen zu stellen ist.

Angaben über die Inzidenz der verschiedenen Formen sind nicht möglich, da sich die Ergebnisse meist auf die kasuistischen Beschreibungen weniger Fälle stützen. Am bekanntesten sind die Überlappungen zwischen SLE und chronischer Polyarthrititis (24,40), SLE und PSS (12,25), PM und PSS (13,49) sowie PM und SLE (13,14). (Die beiden letzten Überlappungsformen werden von manchen Autoren als Untergruppe der Polymyositis bezeichnet (13,14).)

Bei den Patienten mit Überlappungssyndromen kommt es zu den klinischen Manifestationen beider, an dem Syndrom beteiligten

Kollagenosen. Oft entwickelt sich die zweite Erkrankung erst Jahre nach Beginn der Ersterkrankung. So hatten zum Beispiel die Hälfte der von Dubois untersuchten Patienten mit chronischer Polyarthrit und LE-Zellen nach Jahren typische Symptome eines manifesten Lupus erythematoses (24).

Auch Veränderungen der Laborwerte und immunserologische Befunde beider Entitäten sind in unterschiedlichem Ausmaß bei diesen Patienten vorhanden.

Die Therapie der Mischformen stimmt mit der Therapie der jeweiligen Grundformen überein; ebenso der Therapieerfolg. So ist zum Beispiel die PM-Komponente einer Mischform therapeutisch besser zu beeinflussen als etwa die PSS-Komponente (14).

Die Prognose der Mischformen ist abhängig von Art und Ausmaß des Organbefalls und von der therapeutischen Beeinflussbarkeit der jeweils beteiligten Kollagenosen.

Insgesamt gesehen gibt es bei den Überlappungssyndromen weder klinisch noch immunologisch oder prognostisch irgendwelche Besonderheiten, die bei den Grundformen der Kollagenosen nicht auftreten.

Einige Schwierigkeiten bereitet letzten Endes die Beurteilung, ob es sich um eine rheumatische Erkrankung mit einem breiten Spektrum an klinischen Manifestationen, um ein Überlappungssyndrom oder zwei gleichzeitig unabhängig voneinander bestehende Krankheiten handelt.

2.3. Mixed Connective Tissue Disease (MCDT)

2.3.1. Allgemeines

Sharp beschrieb 1972 bei 25 Patienten ein Syndrom, das durch das gleichzeitige Vorhandensein der Manifestationen von SLE, PSS und PM gekennzeichnet ist und bezeichnete es als "mixed connective tissue disease" (MCDT) (91). Ein gemeinsamer serologischer Befund bei diesen Patienten war der Nachweis von hochtitrigen Antikörpern gegen das, 1965 von Holman (43) beschriebene, aus Thymuszellen extrahierbare nukleäre Antigen. Sharp betonte bei dieser Gruppe von Patienten die seltene Nierenbeteiligung, das gute Ansprechen der Krankheitsmanifestationen auf niedrige Steroiddosen und die gute Prognose (91).

Über die Inzidenz der MCDT können noch keine genauen Aussagen gemacht werden. Von einigen Beobachtern wird inzwischen die Erkrankungshäufigkeit auf 5% der SLE-Fälle geschätzt (64). Es sind vor allem Frauen von der Erkrankung betroffen. Die Altersverteilung resultiert aus der Altersverteilung der verschiedenen Kollagenosen. Die MCDT kann somit sowohl im jugendlichen als auch im hohen Alter auftreten. Eine unterschiedliche Inzidenz bei verschiedenen Rassen (wie zum Beispiel beim SLE) war nicht festzustellen (47,80,94).

2.3.2. Klinische Manifestationen

Prinzipiell sind bei der MCDT alle Symptome und Manifestationen der Kollagenosen, aus denen sich das Krankheitsbild zusammensetzt (SLE, PSS und PM), möglich.

Eine der Hauptmanifestationen ist die Gelenkbeteiligung. Bereits bei Erkrankungsbeginn treten Arthralgien auf (96% der Patienten). Im weiteren Krankheitsverlauf kann es zu einer Arthritis kommen (circa 70% der Patienten), die in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht deformierend ist. (17,81,91).

Vereinzelte wurde jedoch von Deformitäten berichtet mit radiologisch nachweisbaren Veränderungen wie gelenknahe Osteoporose, Verlust des Gelenkspaltes und Erosionen (36,41).

Auffallend häufig (88%) sieht man bei den MCDT-Patienten eine diffuse teigige Schwellung der Hände, wobei die Haut ödematös verquollen ist und histochemisch einen erhöhten Kollagengehalt aufweist. Ferner sind alle die Hautveränderungen möglich, die beim SLE, der PSS oder der PM auftreten (91,94,95).

Ein Raynaud-Phänomen kommt bei 85% der Patienten vor und kann, wie auch bei den anderen Kollagenosen, der Erkrankung um Jahre vorausgehen.

Muskelschwäche und Muskelschmerzen weisen auf eine begleitende Myositis hin (circa 70% der Patienten), die durch EMG und histologische Untersuchung einer Muskelbiopsie diagnostisch gesichert wird (91,94,95).

Ösophageale Motilitätsstörungen wie sie bei einer Sklerodermie vorkommen lassen sich bei 75% der Patienten nachweisen, lange bevor Schluckbeschwerden auftreten. Verminderte Peristaltik und erniedrigter Sphinktertonus sind radiologisch und manometrisch zu erfassen (91,94,95).

Die Lungen der MCDT-Patienten zeigen in 70% der Fälle eine interstitielle Fibrose, die zu restriktiven Ventilationsstörungen führt. Es kann zu einer Ateminsuffizienz und im fortgeschrittenen Stadium zu pulmonalen Hochdruck kommen.

Weit weniger Patienten (25-30%) bekommen im Verlauf ihrer Erkrankung eine Serositis in Form einer Pleuritis oder Perikarditis.

Fieberschübe und ausgeprägte Lymphknotenschwellungen treten bei einem Drittel der Patienten auf (91,94,95).

Die Nierenbeteiligung wurde zunächst bei der MCDT als auffallend selten erachtet (91,94). Inzwischen gibt es jedoch einige Literaturstellen, die auf MCDT-Patienten mit schwerer

Immunkomplexnephritis, wie sie für den SLE typisch ist, hinweisen (30,46).

Bei den neurologischen Veränderungen wurden nur Trigeminusneuralgien beschrieben, nicht jedoch die beim SLE vorkommende Enzephalopathie (95).

Eine letztlich wichtige Beobachtung ist, daß die Verläufe im Kindesalter sehr progredient sind und schwere Organmanifestationen (Herz-, Lungen- und Nierenbefall) auftreten können (8,86,98).

Wie bereits erwähnt, sind bei der MCDT alle Manifestationen der einzelnen Kollagenosen möglich. Eine auffallend andere Häufigkeitsverteilung als zu erwarten wäre ist nicht bekannt.

2.3.3. Laborbefunde

Als unspezifische Entzündungszeichen sind eine erhöhte BKS und eine Hypergammaglobulinämie nachweisbar. Blutbildveränderungen äußern sich wie beim SLE in Anämie, Leukozytopenie und Thrombozytopenie. Bei Muskelbefall sind die Muskelenzyme CK, LDH und Aldolase im Serum erhöht (79,91).

Hämoglobinurie und Proteinurie können auf eine Nierenbeteiligung hinweisen (94).

Bei allen Patienten mit MCDT findet man im indirekten Immunfluoreszenztest hochtitrige antinukleäre Antikörper mit fleckförmigen ("speckled") Bindungsmuster. Es handelt sich dabei um Antikörper, die gegen das eingangs bereits erwähnte, extra-hierbare nukleäre Antigen gerichtet sind (43,79,91,94). Dieses Antigen besteht aus 2 Komponenten: dem Ribonukleoprotein-Antigen (RNP-Antigen) und dem Sm-Antigen (benannt nach einem Patienten namens Smith), dessen antigene Eigenschaften durch Ribonuklease-Vorbehandlung, im Gegensatz zu RNP-Antigen, nicht zerstört werden (70,94,95,96).

Die Antikörper im Serum von MCDT-Patienten sind spezifisch gegen das Ribonukleoprotein-Antigen gerichtet und können mittels eines Hämagglutinationstestes in Titern von 1:1.000 bis 1:10.000.000 nachgewiesen werden (66).

Antikörper gegen Sm-Antigen werden gewöhnlich nicht gefunden (92,96).

Die hohen anti-RNP-Antikörper-Titer sind sowohl bei akuten Schüben der Erkrankung als auch während einer Remission vorhanden. Sie korrelieren nicht mit der Krankheitsaktivität (91).

Zirkulierende Immunkomplexe sind ebenfalls im Serum der MCDT-Patienten nachweisbar (35). Der für den SLE typische Abfall der Komplementkomponenten, besonders von C3, konnte jedoch nicht beobachtet werden (95).

In manchen Fällen findet man Rheumafaktoren und bzw. oder LE-Zellen im Serum der MCDT-Patienten, weit seltener Antikörper gegen Doppelstrang-DNS.

2.3.4. Ätiologie und Pathogenese

Gesicherte pathogenetische Aspekte, warum es zur Überlappung von Kollagenosen kommt, sind nicht bekannt. Über die genaue Bedeutung der humoralen Immunphänomene (anti-RNP-Antikörper) ist man sich noch nicht im Klaren; jedoch sind die zirkulierenden Immunkomplexe und der Nachweis von Immunkomplexablagerungen in der Niere (46) ein Hinweis für eine mögliche Mitwirkung der Antikörper an der Krankheitsentstehung.

Alarcon-Segovia beschrieb bei MCDT-Patienten eine verminderte Suppressoraktivität der T-Lymphozyten, die durch die intrazelluläre Wirkung von anti-RNP-Antikörpern, die in die T-Lymphozyten eindringen und sie zerstören, verursacht wird. Diese Suppressorzell-Dysfunktion wird für immunregulatorische Störungen und möglicherweise für die Entwicklung einer Autoimmunität verantwortlich gemacht (2,3,4,5).

Eine besondere genetische Disposition für diese Erkrankung ist auf Grund einer familiären Häufung der MCDT (44) sowie einer erhöhten Frequenz bestimmter HLA-Antigene wie HLA-DR4 (57,69) und DR7 (57) anzunehmen.

2.3.5. Therapie und Prognose

Die Wahl der Therapie richtet sich nach der jeweiligen klinischen Situation. Geringgradige Beschwerden können oft durch nicht-steroidale Antirheumatika günstig beeinflusst werden. Bei akuten Exazerbationen sowie schwerem Organbefall sind Kortikosteroide das Mittel der Wahl, wobei oft längerfristige Remissionen erreicht werden können. Allerdings scheinen die PSS-artigen Veränderungen schlechter auf diese Therapie anzusprechen als die übrigen Krankheitsmanifestationen.

Bei zu großen Nebenwirkungen der Steroide können auch Immunsuppressiva im Wechsel mit Steroiden eingesetzt werden (90,91,95).

Wie bereits erwähnt, wurde ursprünglich die Prognose der MCDT als günstig erachtet, nicht zuletzt wegen des angenommenen seltenen Nierenbefalls (Mortalitätsrate laut Sharp 4%) (94). Zunehmend werden jedoch Kasuistiken von Patienten mit Nierenversagen oder pulmonalen Hochdruck publiziert, die diese günstige Prognose in Frage stellen (30,61).

3. Spezieller Teil - Eigene Untersuchungen

3.1. Einleitung

Nachdem zunächst die MCDT auf Grund der typischen Überschneidung der klinischen Manifestationen von SLE, PSS und PM sowie spezifischer antinukleärer Antikörper als neue Entität mit guter Prognose erachtet wurde, wird in der Literatur inzwischen sowohl an der Eigenständigkeit der Erkrankung (6,68) als auch an ihrer guten Prognose gezweifelt (30,34,61).

In dieser Arbeit wird über Patienten mit MCDT, Patienten mit Überlappungssyndromen und Patienten mit Kollagenosen ohne Überlappungssymptomatik mit anti-RNP-Antikörpern berichtet und die Frage, ob es sich bei der MCDT um ein eigenständiges Krankheitsbild handelt, diskutiert.

3.2. Patienten

Für diese Studie wurde von den Patienten der Rheumaambulanz der Medizinischen Poliklinik der Universität München diejenigen ausgewählt, bei denen zwischen 1979 und 1981 folgenden Diagnosen gestellt wurden: mixed connective tissue disease, Mischkollagenose, Sharp-Syndrom, Überlappungssyndrom, Kollagenose mit anti-RNP-Antikörpern. Insgesamt waren es 10 Patienten, von denen 7 unter ständiger ambulanter Betreuung der Rheumaambulanz standen.

3.3. Untersuchungsplan

Bei 9 der 10 Patienten wurde bei der Nachuntersuchung (Oktober 1981 bis April 1982) nochmals eine komplette Anamnese sowie ein körperlicher Untersuchungsstatus erhoben. (Die Patientin L.B. befand sich während dieses Zeitraumes in stationärer Behandlung in einem anderen Krankenhaus Münchens, weshalb wir bei ihr keine neuen Befunde erheben konnten.)

Folgende Untersuchungen wurden weiterhin veranlaßt:

Röntgenaufnahmen	Thorax und betroffene Gelenke
Ultraschall- untersuchung	Abdomen, Herz bei Verdacht auf eine Beteiligung des Perikards
Lungenfunktions- analyse	Spirogramm, Body-Plethysmographie, Blutgasanalyse
Neurologische Unter- suchung einschließl. EMG ¹⁾	zum Nachweis einer Mitbeteiligung der Muskulatur
Muskelbiopsie	bei Hinweis auf eine Myositis im EMG
Ösophagusszinti- graphie (59)	Ösophagusclearance zum Nachweis von Motilitätsstörungen
Laboruntersuchungen	
a. allgemein	Blutsenkungsgeschwindigkeit (BKS) Hämoglobinwert (Hb) Erythrozytenzahl (Ery) Leukozytenzahl (Leuko) Thrombozytenzahl (Thrombo) Kreatinin (Krea) Harnstoff (Hst) Harnsäure (HS) Serum-Eisen (Fe) Eiweißelektrophorese (Elpho) Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT) Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)

¹⁾ Bei 6 der 10 Patienten wurde auf die Befunde früherer neurologischer Untersuchungen und EMG's zurückgegriffen.

Creatinphosphokinase (CK)
Laktatdehydrogenase (LDH)
alpha-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (HBDH)
Urinstatus

b. immunserologisch

Rheumafaktor (RF) - Latex-Tropfen- und/od.
Waaler-Rose-Test
antinukleäre Antikörper (ANA) - indirek-
te Immunfluoreszenz
anti-DNS-Antikörper (anti-DNS-AK) - Radio-
immunoassay
anti-RNP-Antikörper (anti-RNP-AK) - Mikro-
hämagglutinationstest nach Nakamura (66)
anti-Sm-Antikörper (anti-Sm-AK) - Mikrohäm-
agglutinationstest nach Nakamura (66)
Komplementkomponenten (C3, C4) - radiale
Immunodiffusion
Kryoglobuline (Kryo) - modifiziertes Biuret-
Verfahren
zirkulierende Immunkomplexe (zirk. Immun-
komplexe) - Radioimmunoassay
HLA-A- und -B-Antigene - Mikrolymphozyto-
toxizitätstest nach Terasaki (105)
HLA-D-Antigene - Mikrolymphzytotoxizitäts-
test modifiziert nach van Rood (77)

3.4. Ergebnisse

Aus der Anamnese, sowie den klinischen und serologischen Befunden der Nachuntersuchung ergab sich, daß auf 6 unserer 10 Patienten die diagnostischen Kriterien einer MCDT zutrafen. Zwei weitere Patienten zeigten klinisch das Bild einer Überlappung zweier Kollagenosen; anti-RNP-Antikörper waren jedoch nicht nachweisbar. Bei den restlichen zwei Patienten handelte es sich um das Krankheitsbild einer Kollagenose ohne Überlappungssymptomatik (PM bzw. SLE) mit immunserologisch nachgewiesenen anti-RNP-Antikörpern (Tabelle 3).

Klinische Diagnose	n
Mixed Connective Tissue Disease	6
Prog. syst. Sklerodermie und Polymyositis	1
Prog. syst. Sklerodermie und syst. Lupus erythem.	1
Polymyositis	1
Systemischer Lupus erythematoses	1

Tabelle 3:

Diagnosen der 10 Patienten

n = Anzahl der Patienten von insgesamt 10 Patienten

Zunächst wird über die Patienten mit MCDT berichtet. Anschließend folgt eine Beschreibung der Krankheitsbilder der verbleibenden 4 Patienten.

Zum besseren Verständnis des Krankheitsverlaufs werden die Kasuistiken der Patienten der vorwiegend tabellarischen Zusammenfassung und Auswertung der Ergebnisse vorangestellt.

3.4.1. Mixed Connective Tissue Disease

3.4.1.1. Kasuistiken

Patientin U. K.

- 06.79 Bei dieser Patientin traten die ersten Krankheits-symptome im Alter von 22 Jahren auf. Sie klagte über Schmerzen in beiden Oberarmen und Oberschenkeln, die bei Belastung zunahmen, sowie über Schmerzen und Schwellungen im Bereich der Hand- und Kniegelenke. Die Finger waren morgens geschwollen. In der Kälte zeigte sich eine ausgeprägte Raynaud-Symptomatik.
- 08.79 Auf Grund dieser Beschwerden stellte sich die Patientin im August 79 erstmals in der Rheumaambulanz der Medizinischen Poliklinik vor.
- Die klinische Untersuchung ergab folgende auffälligen Befunde: Die Hand-, Knie- und Sprunggelenke waren beidseits gerötet, geschwollen, überwärmt und in ihrer Beweglichkeit schmerzhaft eingeschränkt. An den Fingern zeigte sich eine diffuse, teigige Schwellung.
- Laborwerte: BKS 7/18, Hb 12,5 g%, Ery 4,1 Mio/mm³, Leuko 4600/mm³, Gesamteiweiß 7,1 g/dl mit 21,5 rel.% Gammaglobulinen, Fe 35 ug/dl, Urin: ohne Befund (o.B.) Rf (Latex) neg., ANA 1:1600 (geflecktes Bindungsmuster), DNS-Bindung 7%, anti-RNP-AK pos. (keine Titerbestimmung), Komplement C3 und C4 im Normbereich, Kryo neg.
- Das Oszillogramm ergab eine stärkere Minderdurchblutung aller Finger.
- Die Röntgenaufnahme des Thorax zeigte einen Normalbefund.

- 08.79 Auf Grund der in der Untersuchung erhobenen Befunde und der nachgewiesenen anti-RNP-Antikörper wurde die Verdachtsdiagnose einer MCDT gestellt.
- Die Beschwerden der Patientin besserten sich zunächst spontan, ohne medikamentöse Behandlung.
- 11.79 Im Herbst erfolgte auf Grund erneut aufgetretener starker Muskelschmerzen eine stationäre Aufnahme der Patientin in eine Dermatologische Klinik in München.
- Bei der klinischen Untersuchung wurden außer einer Akrozyanose beider Hände und einer Hyperhidrosis keine auffälligen Befunde erhoben.
- Die CK war auf 163 U/l erhöht.
- Wegen des Verdachts auf eine Myositis wurde eine neurologische Untersuchung einschließlich eines EMG's und einer Muskelbiopsie durchgeführt. Der EMG-Befund war unauffällig. Die histologische Untersuchung ergab jedoch Anzeichen für eine geringgradige Myositis.
- Unter kurzzeitiger, hoch dosierter Kortikosteroidtherapie (80mg Methylprednisolon über 4 Tage) war eine Besserung der Symptomatik und ein Abfallen des CK-Wertes zu verzeichnen. Nach schrittweiser Reduktion der Dosis auf 20mg/Tag traten Temperaturerhöhungen bis 40 Grad C und ein erneuter CK-Anstieg auf 231 U/l auf.
- Daraufhin wurde die Patientin im Dezember 79 in eine Medizinische Klinik verlegt.
- 12.79 Dort wurde eine livide Rötung und druckschmerzhaftes Schwellung im Bereich der Augenlider beobachtet. Weiterhin fanden sich münzgroße, kokardenförmige Effloreszenzen im Gesicht, an den Oberarmen und Oberschenkeln, mit geringer Sukulation und

Druckschmerzhaftigkeit. Im Bereich des Nackens konnte ein kirschgroßer Lymphknoten getastet werden.

Laborbefunde: BKS 48/90, LDH 652 U/l, CK 106 U/l, GOT 54 U/l, GPT 45 U/l, Krea 1,2 mg/dl.

RF (Latex) pos., ANA 1:20.480, anti-DNS-AK neg., anti-RNP-AK pos., Komplement im Normbereich, Kryo neg.

Die Patientin wurde erneut mit Steroiden behandelt (125mg Prednisolon/Tag mit Reduktion auf 40mg/Tag innerhalb von 8 Tagen). Unter dieser Therapie kam es zu einem schnellen Rückgang der Temperatur, der Effloreszenzen und der erhöhten Laborparameter.

In der folgenden Zeit konnte die Steroiddosis ständig reduziert und ab Juni 80 abgesetzt werden, da die Patientin bis auf eine Raynaud-Symptomatik beschwerdefrei war.

07.80

Einen Monat später kam es wiederum zu einem akuten Schub der Erkrankung mit Temperaturen bis 39 Grad C, kokardenförmigen Hauteffloreszenzen an den Oberarmen sowie BKS- und Transaminasenerhöhungen.

Zur Feststellung einer möglichen pulmonalen Manifestation der Erkrankung wurde eine Lungenfunktionsanalyse durchgeführt, die geringe Diffusionsstörungen ergab.

Durch verstärkte immunsuppressive Therapie mit Prednisolon (80mg/Tag) und Azathioprin (150mg/Tag) konnte ein Rückgang der Beschwerden und Normalisierung der Laborwerte erreicht werden.

Bis Februar 81 wurden diese Medikamente schrittweise abgebaut. Während dieser Zeit war die Patientin beschwerdefrei.

- 04.81 Zwei Monate nach Beendigung der Behandlung traten erneut Temperaturerhöhungen auf. Weiterhin klagte die Patientin über Schwäche in den Oberschenkeln und Schmerzen im linken Handgelenk. Wiederum erfolgte eine Steroidtherapie mit sofortiger Besserung der Symptomatik. Ob die Behandlung in den folgenden Monaten weitergeführt wurde, war aus den Unterlagen nicht zu ersehen.
- 07.81 Im Juli 81 wies die Patientin zum wiederholten Male kokardenförmige, randbetonte Effloreszenzen an beiden Ober- und Unterarmen auf. Die Muskulatur war in diesem Bereich extrem druckschmerzhaft. Die Beschwerden besserten sich durch 100mg Prednison pro Tag.
- In der folgenden Zeit wurde zusätzlich zum Prednison (12,5mg/Tag) Chloroquin (250mg/Tag) als sogenanntes Basistherapeutikum verordnet. Unter dieser Behandlung traten zeitweise Fieberschübe bis 38 Grad C auf, die jedoch durch eine kurzzeitige Erhöhung der Steroiddosis zum Abklingen gebracht werden konnten.
- 03.82 Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung klagte die Patientin über gelegentliche Muskelschmerzen in den Oberarmen und Oberschenkeln sowie eine vor allem in der kalten Jahreszeit auftretende Raynaud-Symptomatik. Weitere Beschwerden waren unter der Therapie mit Chloroquin und Prednison nicht zu verzeichnen. Die klinische Untersuchung ergab keine auffälligen Befunde.
- Die Laborwerte waren im Normbereich. Immunserologische Befunde: ANA 1:400, DNS-Bindung 0%, anti-RNP-AK 1:65.000, Komplement im Normbereich, Kryo neg., zirk. Immunkomplexe 5%.
- In der Ösophagusszintigraphie zeigte sich ein Normalbefund der Speiseröhre.

Patientin L. D.

- 1960 Mit 24 Jahren bemerkte die Patientin erstmals eine Muskelschwäche in den Armen und Beinen.
- In den folgenden Jahren blieb diese Symptomatik unverändert.
- 1971 11 Jahre nach Erkrankungsbeginn trat eine kurzzeitige beidseitige Parotisschwellung mit Sicca-Symptomatik (Augenbrennen, Mundtrockenheit) auf.
- 1978 Im Herbst 78 kam es zusätzlich zu der Muskelschwäche zu Arthralgien und Morgensteifigkeit in den Fingergelenken. Weiterhin klagte die Patientin über Schluckbeschwerden, eine schmerzhafte livide Verfärbung der Finger bei Kälteexposition, Haarausfall und starkes Schwitzen.
- Der Hausarzt verordnete nicht-steroidale Antirheumatika (Phenylbutazon), worauf sich die Beschwerden jedoch nicht besserten.
- 06.79 Aus diesem Grund stellte sich die Patientin im Juni 79 in der Rheumaambulanz der Medizinischen Poliklinik vor.
- Bei der körperlichen Untersuchung fiel eine diffuse, teigige Schwellung der Hände auf. Im Gesicht zeigte sich eine dünne, gespannte Haut mit Teleangiektasien, eine verkleinerte Mundöffnung und ein verkürztes Zungenbändchen.
- Laborwerte: BKS 35/74, Hb 13,1 g%, Ery 4,12 Mio/mm³, Leuko 8.900/mm³, Gesamteiweiß 7,9 g/dl mit 19,5 rel.% Gammaglobulinen, Krea 0,7 mg/dl, GOT 13 U/l, GPT 16 U/l, CK 6 U/l, Urinstatus: 0-1 Erythrozyten und 1-2 Leukozyten.
- RF (Latex) neg., ANA 1:400, DNS-Bindung 8%, Komplement im Normbereich.

- 06.79 Die Röntgenaufnahme der Hände ergab keinen Hinweis für eine entzündliche Gelenkbeteiligung. Durch eine Röntgenuntersuchung der Speiseröhre konnten Motilitätsstörungen des Ösophagus nachgewiesen werden.
- Auf Grund der charakteristischen Hautmanifestationen, des Ösophagusbefundes und der Symptomatik der Patientin (Raynaud-Syndrom, Arthralgien, Myalgien) wurde die Diagnose einer progressiven systemischen Sklerodermie gestellt.
- Durch eine Therapie mit Methylprednisolon (8mg/Tag) und Ibuprofen (1200mg/Tag) besserten sich die Beschwerden der Patientin.
- 12.79- Ein halbes Jahr später kam es unter dieser Behandlung
04.80 zu Myalgien mit zeitweiser Erhöhung des CK-Wertes bis zu 310 U/l.
- Im EMG und der histologischen Untersuchung einer Muskelbiopsie konnte eine entzündliche Mitbeteiligung der Muskulatur festgestellt werden.
- Immunserologische Befunde: ANA 1:6.400, DNS-Bindung 2%, Komplement im Normbereich, anti-RNP-AK 1:320, anti-Sm-AK neg., zirk. Immunkomplexe 11,6%.
- Auf Grund der nachgewiesenen anti-RNP-Antikörper im Zusammenhang mit den klinischen Manifestationen der Patientin wurde nun die Diagnose einer MCDT gestellt.
- Durch eine Erhöhung der Steroiddosis auf 24mg/Tag konnte ein Rückgang der Muskelbeschwerden und Normalisierung der CK-Werte erreicht werden.
- 09.80 Obwohl die Behandlung mit 16mg Methylprednisolon

09.80 pro Tag weitergeführt wurde, traten im September 80 Temperaturerhöhungen bis 39,6 Grad C auf. Die Röntgenaufnahme des Thorax zeigte eine interstitielle Zeichnungsvermehrung in den kaudalen Lungenhälften, was als beginnende pulmonale Manifestation der MCDT gedeutet wurde. Die Lungenfunktionsanalyse ergab eine restriktive Ventilationsstörung.

Es wurde zusätzlich zu Methylprednisolon (14mg/Tag) mit einer Chloroquintherapie (250mg/Tag) begonnen, die jedoch bereits nach 2 Monaten wegen einer Unverträglichkeit (medikamentös bedingte intrahepatische Cholestase) wieder abgesetzt werden mußte.

1981 In den folgenden Monaten verschlimmerten sich unter einer Behandlung mit Fluocortolon (20-35mg/Tag) besonders die muskulären Beschwerden der Patientin. Zudem kam es zu einer Sicca-Symptomatik mit Augenbrennen und Mundtrockenheit. Auffällige Laborbefunde: BKS 20/50, CK 135 U/l.

Ab Juli 81 wurde deshalb außer Fluocortolon (15mg pro Tag) als weiteres Basistherapeutikum der Purinantagonist Azathioprin (100mg/Tag) verordnet. Damit konnte jedoch nur eine kurzzeitige Besserung der Symptomatik erreicht werden.

04.82 Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in der Rheumaambulanz der Medizinischen Poliklinik klagte die Patientin, die weiterhin mit Fluocortolon und Azathioprin behandelt wurde, erneut über Muskelschwäche, Augenbrennen, vermehrte Schmerzen in den Finger-, Hand-, Ellenbogen-, Schulter-, Zehen- und Kiefergelenken, Belastungsdyspnoe, Haarausfall und eine deutliche Raynaud-Symptomatik.

04.82 An den Händen zeigte sich eine akrale Sklerose mit verdickter, unverschieblicher Haut über den Fingern sowie eine Schwellung der Fingermittelgelenke. Die Hautmanifestationen im Gesicht (faltenlose, dünne Haut, Teleangiektasien, Mikrostomie, verkürztes Zungenbändchen) waren unverändert. Laborbefunde: BKS 20/42, Hb 12,0 g%, Ery 3,65 Mio/mm³, Leuko 6.500/mm³, CK 40 U/l, Gesamteiweiß 8,1 g/dl mit 23 rel.% Gammaglobulinen. ANA 1:3200, DNS-Bindung 2%, Komplement im Normbereich, anti-RNP-AK 1:40.960, Kryo neg.

In der Ösophagusszintigraphie konnten schwere Motilitätsstörungen der Speiseröhre nachgewiesen werden.

Das EMG ergab Hinweise für eine Myositis.

Auf der Röntgenaufnahme der Hände zeigte sich eine Calcinosis circumscripta in der Umgebung der Ossa metacarpalia V sowie der Fingermittelgelenke.

Patientin B. N.

06.74 Bei dieser Patientin traten im Alter von 28 Jahren erstmals Schmerzen in den Schultergelenken auf. In den folgenden Monaten kam es zu Arthralgien und Morgensteifigkeit in den Finger-, Zehen- und Kniegelenken. Weiterhin konnte eine deutliche Raynaud-Symptomatik und ein verstärkter Haarausfall beobachtet werden.

12.74 Mit diesen Beschwerden stellte sich die Patientin im Dezember 74 zum ersten Mal in der Rheumaambulanz der Medizinischen Poliklinik vor. Bei der körperlichen Untersuchung fiel lediglich

- 12.74 eine diffuse Schwellung der Hände sowie eine schmerzhafte Bewegungseinschränkung in den Fingergelenken auf.
Die Laborwerte waren bis auf eine Hypergammaglobulinämie von 25 rel.% alle im Normbereich.
Immunserologische Befunde: RF pos., ANA pos., Komplement im Normbereich.
- Auf Grund der typischen Symptomatik der Patientin sowie des immunserologischen Befundes (positiver Rheumafaktor) wurde die Diagnose einer chronischen Polyarthritits gestellt.
Durch eine Prednisolon-Therapie (5mg/Tag) konnte ein Rückgang der Beschwerden erreicht werden.
- 05.75 Einige Monate später (Mai 75) wurden die Steroide abgesetzt und eine Behandlung mit Chloroquin (250mg pro Tag) begonnen.
Daraufhin kam es bei der Patientin zu Temperaturerhöhungen bis 40 Grad C, die jedoch unter einer kurzzeitigen Steroidmedikation (20mg Prednisolon/Tag) zurückgingen.
- 1976 Im Verlauf des folgenden Jahres traten unter einer Therapie mit 250mg Chloroquin pro Tag wiederholt Temperaturerhöhungen bis 40 Grad C, eine Raynaud-Symptomatik sowie Gelenk- und Muskelschmerzen auf. Im Gesicht zeigte sich ein schmetterlingsförmiges Erythem. Zudem hatte die Patientin innerhalb eines halben Jahres 6 kg an Gewicht verloren.
Auffällige Laborbefunde: BKS 41/75, Gesamteiweiß 8,2 g/dl mit 32 rel.% Gammaglobulinen, GOT 37 U/l, GPT 29 U/l, CK 300 U/l, Aldolase 12 U/l, Urin: 10-12 Erythrozyten, Protein positiv.
RF (Waaler-Rose) 1:512, ANA pos., DNS-Bindung 4%, Komplement im Normbereich.

1976 Im EMG und der histologischen Untersuchung einer Muskelbiopsie ergaben sich Hinweise für eine Myositis (perivaskulär betonte, interstitielle Myositis mit ausgesprochenen Plasmazellreichtum). Sonographisch konnte eine Hepatosplenomegalie festgestellt werden.

Auf Grund der neuen klinischen Manifestationen der Patientin erfolgte nun die Verdachtsdiagnose eines SLE.

Ab September 76 wurde deshalb mit einer immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin (100mg/Tag) und Prednisolon (10mg/Tag) begonnen, die nach 6 Monaten wegen gehäufter Harnwegsinfektionen wieder abgesetzt werden mußte.

1977- In den folgenden Jahren wurde die Patientin mit Chlo-
1981 roquin (250mg/Tag) und Fluocortolon (5mg/Tag) behandelt. Ein Rückgang der Beschwerden, Insbesondere der Raynaud-Symptomatik sowie der Arthralgien und Myalgien, konnte damit jedoch nicht erreicht werden; vielmehr war ein Fortschreiten der Erkrankung zu beobachten. An der Haut kam es zu Manifestationen wie sie für eine PSS charakteristisch sind (glänzende, gespannte Haut über den Fingern, Maskengesicht, Mikrostomie).

Im Bereich der Finger-, Knie- und Zehengelenke konnten entzündliche Veränderungen radiologisch nachgewiesen werden.

Die Röntgenaufnahme des Thorax zeigte als Hinweis auf eine Lungenfibrose eine interstitielle Zeichnungsvermehrung in den kaudalen Lungenhälften.

Die Lungenfunktionsanalyse ergab eine restriktive und obstruktive Ventilationsstörung.

Auf Grund einer kontinuierlichen Mikrohämaturie und zeitweisen Proteinurie wurde eine Nierenbeteiligung

1977-
1981
angenommen, insbesondere da keine anderen Erkrankungen als Ursache dieser Veränderungen festzustellen waren.

Da diese Befunde nicht mehr eindeutig dem Krankheitsbild eines SLE zuzuordnen waren, sondern eher auf ein Überlappungssyndrom hinwiesen, wurde im August 81 eine Bestimmung der anti-RNP-Antikörper veranlaßt, die einen Titer von 1:40.960 ergab. Dieser immunserologische Befund führte zusammen mit den klinischen Manifestationen der Patientin zu der Diagnose einer MCDT.

04.82
Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung stand die Patientin seit einem Monat erneut unter immunsuppressiver Therapie (Azathioprin 150mg/Tag und Fluocortolon 15mg/Tag).
Sie klagte vor allem über eine schmerzhafteste Bewegungseinschränkung in den Fingergelenken, eine ausgeprägte Raynaud-Symptomatik, Schluckbeschwerden und ein allgemeines Schwächegefühl.
Bei der körperlichen Untersuchung fiel eine glänzende, straffe Haut über den Fingern auf. Die Gesichtshaut war gespannt und faltenlos. Zudem konnte eine verkleinerte Mundöffnung festgestellt werden.
Laborwerte: BKS 32/49, Hb 13,1 g%, Ery 4,42 Mio/mm³, Leuko 8000/mm³, Krea 0,9 mg/dl, Hst 15 mg/dl, Gesamteiweiß 7,9 g/dl mit 31 rel.% Gammaglobulinen, LDH 257 U/l, GOT 7 U/l, GPT 9 U/l, CK 187 U/l;
Urin: 10-15 Erythrozyten und 2-3 Leukozyten.
ANA 1:3200, DNS-Bindung 0%, anti-RNP-AK 1:320.000, anti-Sm-AK neg., Komplement im Normbereich, Kryo 142 ug/ml, zirk. Immunkomplexe 80%.

Die Ultraschalluntersuchung des Abdomens ergab eine Hepatosplenomegalie.

In der Ösophagusszintigraphie konnte eine hochgradige Hypomotilität der Speiseröhre nachgewiesen werden.

Patientin Z. A.

1978 Mit 30 Jahren, während einer Schwangerschaft, bemerkte die Patientin erstmals Schmerzen in den Finger-, Hand-, Schulter-, Knie- und Sprunggelenken. Bei Kälteexposition kam es zu einer schmerzhaften, lividen Verfärbung der Finger und Zehen.

Der Hausarzt stellte auf Grund der von ihm erhobenen Befunde die Diagnose einer progressiven systemischen Sklerodermie und verordnete nicht-steroidale Antirheumatika (Phenylbutazon).

09.79 Da sich die Beschwerden durch diese Medikamente nicht besserten und zusätzlich Schwindelanfälle, Mundtrockenheit und Heiserkeit auftraten, stellte sich die Patientin im September 79 in der Rheumaambulanz der Medizinischen Poliklinik vor.

Bei der körperlichen Untersuchung wurden folgende auffälligen Befunde erhoben: Im Gesicht zeigte sich ein periorales und periorbitales Erythem. Die Finger waren bläulich verfärbt, mit Nekrosen an den Fingerkuppen. Das rechte Kniegelenk war geschwollen und in seiner Beweglichkeit schmerzhaft eingeschränkt.

Laborwerte: BKS 14/45, Hb 12,4 g%, Ery 4,4 Mio/mm³, Leuko 5800/mm³, Thrombo 160.000/mm³, Gesamteiweiß 8,4 g/dl mit 30 rel.% Gammaglobulinen, CK 31 U/l, Urin: o.B.

RF (Waalser-Rose) 1:64, ANA 1:5120, DNS-Bindung 18%, C4 mit 10 mg/dl erniedrigt, C3 und C5 im Normbereich, anti-ENA-AK positiv.

Auf Grund der klinischen Manifestationen sowie der nachgewiesenen anti-ENA-Antikörper wurde die Verdachtsdiagnose einer MCDT gestellt.

- 09.79 Unter einer Therapie mit Prednisolon (40mg/Tag mit schrittweiser Reduktion auf 20mg/Tag) besserte sich die Symptomatik der Patientin und normalisierte sich der erniedrigte Komplementwert.
- 1980 Im folgenden Jahr war die Patientin bis auf die Raynaud-Symptomatik beschwerdefrei. Sie setzte deshalb ab August 1980 die Steroidtherapie (20mg Prednisolon/Tag) ab.
- 04.81 8 Monate später traten erneut Schwindelanfälle, Parästhesien und Einschlafgefühl in den Füßen, Gelenkschmerzen, Myalgien und ein Raynaud-Phänomen auf.
Auffällige Laborbefunde: BKS 20/40
ANA 1:3200, DNS-Bindung 16%, C3 mit 50 mg/dl und C4 mit 4,5 mg/dl erniedrigt, C5 8,8 mg/dl, anti-RNP-AK 1:300.000, anti-Sm-AK neg., zirk. Immunkomplexe 49%.
- Die Röntgenaufnahmen der Hände und der Vorfüße ergaben keinen Hinweis für eine entzündliche Gelenketeiligung.
Sonographisch konnte eine Hepatosplenomegalie nachgewiesen werden.
- Es wurde erneut mit einer Steroidtherapie (Fluocortolon 40mg/Tag) begonnen. Ob die Patientin in den nächsten Monaten das Medikament wiederum eigenmächtig absetzte, war nicht festzustellen.
- 08.81 Im August, während eines Urlaubs in Italien, kam es zu einer akuten Exazerbation der Erkrankung mit Temperaturerhöhungen bis 39 Grad C und einer Belastungsdyspnoe. Aus diesem Grund erfolgte eine stationäre Aufnahme der Patientin in das Krankenhaus von Palermo.

- 08.81 Dort stellte man eine Bronchitis, eine linksseitige
Rekurrensparese, eine Kardiomegalie mit Aszites und
Beinödemen sowie eine Albuminurie fest.
- 09.81- Da die Beschwerden unter einer Kortikosteroidbe-
12.81 handlung nicht zurückgingen, wurde die Patientin
nach ihrer Rückkehr aus Italien stationär in eine
Medizinische Klinik in München aufgenommen.
Bei der körperlichen Untersuchung stellte man per-
kutorisch eine Verbreiterung des Herzens nach links
fest. Außerdem konnte eine druckschmerzhafte Leber
und Milz getastet werden.
Pathologische Laborwerte: BKS 120 mm/h, Leuko
2900/mm³, CK 89 U/l, Urin: 0-1 Leukozyten, Eiweiß
positiv; C3 mit 38,1 mg/dl erniedrigt.
- Die Röntgenaufnahme des Thorax zeigte ein massiv
vergrößertes Herz mit betontem Pulmonalsegment.
Hinweise für eine pulmonale Beteiligung in Form
einer Lungenfibrose waren nicht zu finden.
Durch ein Echokardiogramm konnte ein großer dorsa-
ler Perikarderguß nachgewiesen werden.
- Die Patientin wurde mit 60mg Fluocortolon (bei
schrittweiser Reduktion auf 30mg/Tag), 75mg Azathio-
prin und Diuretika behandelt, wodurch sich der Peri-
karderguß zurückbildete und die Laborwerte sich
normalisierten.
- In den folgenden Monaten konnte die Steroiddosis
auf 20mg/Tag und das Azathioprin auf 50mg/Tag re-
duziert werden.
- 04.82 Im April 82 kam es erneut zu einer Verschlimmerung
der Beschwerden. Es erfolgte eine stationäre Auf-
nahme der Patientin in die Medizinische Poliklinik
der Universität München.

04.82

Dort wurde, als Ausdruck einer Organbeteiligung bei MCDT, eine Perikarditis, eine teilkompensierte Herzinsuffizienz mit Aszites, ein Sjögren-Syndrom und eine Niereninsuffizienz mit Erhöhung des Kreatininwertes auf 1,9 mg/dl sowie einer Proteinurie und Mikrohämaturie festgestellt.

Immunserologische Befunde: ANA 1:3200, DNS-Bindung 25%, C3 mit 43 mg/dl und C4 mit 7,1 mg/dl erniedrigt, C5 9,9 mg/dl, anti-RNP-AK 1:325.000, Kryo 149 ug/ml.

Durch eine Erhöhung der Steroiddosis auf 80mg/Tag sowie eine zusätzliche Glykosid- und Diuretika-Therapie besserte sich die Perikarditis, verminderte sich der Aszites und normalisierten sich die Laborwerte (BKS, Krea, Proteinurie).

05.82

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung wurde die Patientin mit 30 mg Fluocortolon/Tag behandelt.

Sie klagte weiterhin über Schwindelanfälle, Schluckbeschwerden und eine rezidivierende Raynaud-Symptomatik.

Bei der körperlichen Untersuchung konnte außer den bereits beschriebenen Fingerkuppennekrosen kein auffälliger Befund erhoben werden.

Die Laborwerte waren bis auf eine BKS-Erhöhung von 13/35 und einer leichten Mikrohämaturie alle im Normbereich.

Immunserologische Befunde: ANA 1:3200, DNS-Bindung 16%, C3 mit 50 mg/dl und C4 mit 4,5 mg/dl erniedrigt, C5 im Normbereich, anti-RNP-AK 1:325.000, anti-Sm-AK neg., zirk. Immunkomplexe 49%.

In der Ösophagusszintigraphie konnte eine Hypomotilität der Speiseröhre nachgewiesen werden.

Das EMG ergab keinen Hinweis für eine muskuläre Manifestation der Erkrankung.

- 05.82 Die Lungenfunktionsanalyse zeigte einen Normalbefund. Bei der Untersuchung durch einen HNO-Arzt konnte außer einer Sialadenose ebenfalls kein auffälliger Befund erhoben werden. Die Schwindelanfälle wurden, ebenso wie die zeitweise auftretende Heiserkeit der Patientin, auf eine neurologische Manifestation der MCDT zurückgeführt.

Patient H. H.

- 1975 Bei diesem Patienten begann die Erkrankung im Alter von 65 Jahren mit Schmerzen, Morgensteifigkeit und symmetrischen Schwellungen der Handwurzel-, Finger-, Ellenbogen- und Sprunggelenke. Im Bereich des Schultergürtels traten bewegungsabhängige Schmerzen auf.

In den folgenden Jahren kam es zu rezidivierenden Arthralgien, Kraftlosigkeit und Schweregefühl der Muskulatur sowie zu einer ausgeprägten Raynaud-Symptomatik.

- 01.78 Mit diesen Beschwerden stellte sich der Patient im Januar 78 erstmals in der Rheumaambulanz der Medizinischen Poliklinik vor. Bei der körperlichen Untersuchung wurden folgende auffälligen Befunde erhoben: Die Finger waren diffus teigig geschwollen und livide verfärbt. Über den basalen Anteilen beider Lungen konnten feinblasige Rasselgeräusche auskultiert werden. Am Rumpf und an den Armen waren multiple kirschkerngroße Lipome zu tasten. Im Bereich der beiden Unterschenkel zeigte sich eine Varikosis. Laborbefunde: BKS 42/80, Hb 11g%, Ery 4,0 Mio/mm³, Leuko 7000/mm³, Fe 29 ug/dl, Gesamteiweiß 7,0 g/dl mit 32 rel.% Gammaglobulinen, CK 45 U/l, Urin: o.B. RF (Waller-Rose) 1:640, ANA 1:10.240.

01.78

Die Röntgenaufnahme der Hände zeigte als Hinweis auf eine rheumatoide Arthritis eine bandförmige Demineralisation der proximalen Interphalangeal- und der Handwurzelgelenke sowie Zystenbildungen der Handwurzelknochen.

Auf der Röntgenaufnahme der Schultergelenke war beidseits eine fleckige Demineralisation im Bereich des Humeruskopfes und der Gelenkpfanne nachweisbar.

Die Ultraschalluntersuchung des Abdomens ergab eine Hepatomegalie.

Auf Grund der klinischen, radiologischen und serologischen Befunde wurde die Diagnose einer chronischen Polyarthritits gestellt und der Patient mit nicht-steroidalen Antirheumatika (Indometacin) behandelt.

04.78

Drei Monate später erfolgte wegen zunehmender Myalgien und Brustkorbschmerzen eine stationäre Aufnahme des Patienten in die Medizinische Poliklinik der Universität München.

Die klinische Untersuchung ergab außer der bereits beschriebenen Veränderungen keine zusätzlichen Befunde.

Auffällige Laborwerte: BKS 67/100, Hb 11 g%, GOT 20 U/l, CK 85 U/l;

Im EMG und der histologischen Untersuchung einer Muskelbiopsie ergaben sich Hinweise für eine interstitiell noduläre Herdmyositis.

Auf der Röntgenaufnahme des Thorax waren fibrotische, streifige Einlagerungen in beiden Lungenunterfeldern nachweisbar.

Durch eine Behandlung mit Indometacin (150mg/Tag) konnte eine Besserung der Beschwerden und Rückgang

- 04.78 der erhöhten BKS- und CK-Werte erreicht werden.
- 09.78 Ab September 78 wurde mit einer Steroidtherapie (Fluocortolon 20mg/Tag) begonnen, die schrittweise auf 5mg/Tag reduziert werden konnte.
- 1979-
1981 Während der folgenden drei Jahre kam es unter dieser Behandlung gelegentlich zu Gelenk- und Muskelschmerzen und, besonders in der kalten Jahreszeit, zu einem Raynaud-Syndrom.
1980 konnten erstmals anti-RNP-Antikörper mit einem Titer von 1:40.960 nachgewiesen werden. Auf Grund dieses Befundes im Zusammenhang mit den klinischen Manifestationen des Patienten wurde die Verdachtsdiagnose einer MCDT gestellt.
- 12.81 Da sich im Herbst 81 die Beschwerden verschlimmerten, wurde ab Dezember zusätzlich zu Fluocortolon (5mg pro Tag) der Purinantagonist Azathioprin (100mg/Tag) verordnet.
- 03.82 Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in der Rheumaambulanz der Medizinischen Poliklinik klagte der Patient über eine unveränderte Raynaud-Symptomatik. Die Arthralgien und Myalgien hatten sich unter der immunsuppressiven Therapie gebessert.
- Bei der körperlichen Untersuchung fiel eine teigige Schwellung der Hände sowie eine Ulnardeviation im Bereich der Fingergrundgelenke und Hyperextension in den Fingermittelgelenken auf. Die Haut über den Fingern war glänzend und verdickt, jedoch verschieblich. Im Gesicht zeigten sich teleangiektatische Veränderungen und eine behinderte Mundöffnung.
- Laborwerte: BKS 43/70, Hb 12,7 g%, Ery 4,25 Mio/mm³, Leuko 12.700/mm³, Thrombo 239.000/mm³,

03.82 Gesamteiweiß 6,8 g/dl mit 24,5 rel.% Gammaglobulinen,
Krea 0,5 mg/dl, GOT 11 U/l, GPT 9 U/l, CK 10 U/l,
Urin: 0-1 Erythrozyten und 1-2 Leukozyten.
RF (Waalser-Rose) 1:640, ANA 1:3200, DNS-Bindung 13%,
anti-RNP-AK 1:325.000, Komplement im Normbereich,
Kryo neg., zirk. Immunkomplexe 28%.

Die Lungenfunktionsanalyse ergab eine restriktive
und obstruktive Ventilationsstörung.

In der Ösophagusszintigraphie fand sich ein Normal-
befund der Speiseröhre.

Die Röntgenaufnahme der Hände zeigte eine Disloka-
tion des linken Daumenendgliedes, Gelenkspaltver-
schmälerungen der Fingergrundgelenke II und III
beidseits sowie zystische Aufhellungen und Gelenk-
spaltverschmälerungen im Bereich der Handwurzel-
knochen.

Patientin L. B.

1971 Mit 59 Jahren traten bei dieser Patientin erstmals
Schmerzen in den Finger-, Hand-, Zehen- und Sprung-
gelenken auf. Zeitweise waren diese Gelenke diffus
geschwollen und in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt.
Bei Kälteexposition zeigte sich eine schmerzhaft,
bläuliche Verfärbung der Finger.

1972- Während der folgenden Jahre kam es wiederholt zu
1978 Gelenkbeschwerden und einer Raynaud-Symptomatik.
Aus diesem Grund wurde 1977 vom Hausarzt mit einer
Therapie mit Indometacin (50mg/Tag) und Predniso-
lon (10mg/Tag) begonnen. Eine wesentliche Besserung
der Symptomatik konnte dadurch jedoch nicht erreicht
werden.

- 09.79 Im Herbst 79 verschlimmerten sich die Beschwerden der Patientin. Zusätzlich zu den Arthralgien und dem Raynaud-Phänomen trat eine allgemeine Schwäche und Appetitlosigkeit auf. Bei Belastung kam es zu einer Dyspnoe. Weiterhin bemerkte die Patientin in den letzten Wochen einen verstärkten Haarausfall.
- 12.79 Auf Grund dieser Symptomatik wurde die Patientin stationär in die Medizinische Poliklinik der Universität München aufgenommen. Bei der körperlichen Untersuchung wurden folgende auffälligen Befunde erhoben:
Die Patientin befand sich in einem reduzierten Allgemeinzustand. An Lippen und Zunge zeigte sich eine Zyanose. Die Endphalangen waren fleckig rötlich-livide verfärbt, die Finger teigig geschwollen. Über den beiden Lungen konnten basal feinblasige Rasselgeräusche auskultiert werden. An den beiden unteren Extremitäten war eine Varikosis festzustellen. Die neurologische Untersuchung ergab keine besonderen Befunde.
Laborwerte: BKS 73/101, Hb 12,6 g%, Ery 4,05 Mio/mm³, Leuko 3100/mm³, Thrombo 164.000/mm³, Gesamteiweiß 7,4 g/dl mit 29,5 rel.% Gammaglobulinen, Krea 1,2 mg/dl, HS 23 mg/dl, GOT 15 U/l, GPT 16 U/l, CK 3 U/l, Urin: 3-5 Erythrozyten und 1-2 Leukozyten. RF (Waaler-Rose) 1:64, ANA 1:320, DNS-Bindung 19%, Komplement C4 mit 4,5 mg/dl vermindert, C3 und C5 im Normbereich, Kryo 503 ug/ml, (Kryoglobulinpräzipitat: IgM und IgG).

Die auf Grund der Dyspnoe durchgeführte Röntgenaufnahme des Thorax zeigte über den basalen Anteilen der beiden Lungen eine ausgeprägte netzige interstitielle Zeichnungsvermehrung.
Die Lungenfunktionsanalyse ergab als weiteren Hinweis für eine Fibrose eine restriktive Ventilationsstörung.

12.79

Im Oszillogramm konnte eine Minderdurchblutung der Finger festgestellt werden.

Die Röntgenaufnahme der Hände erbrachte keinen Hinweis für entzündliche Veränderungen der Gelenke. Bei der Röntgenuntersuchung des Magen-Darm-Traktes konnten ebenfalls keine pathologischen Befunde erhoben werden.

Auf Grund der klinischen Manifestationen der Patientin, der Blutbildveränderungen sowie der serologischen Befunde (ANA, Hypokomplementämie, Kryoglobulinämie vom IgM- und IgG-Typ) wurde die Verdachtsdiagnose eines systemischen Lupus erythematodes gestellt.

Es erfolgte eine Fluocortolontherapie (40mg/Tag), worauf sich die Beschwerden der Patientin besserten und die Laborwerte sich normalisierten (Rückgang der Anämie und Leukopenie, verminderte BKS, Abfall des Kryoglobulinwertes auf 114 ug/ml). Lediglich die Komplementerniedrigung blieb bestehen.

04.80

Zur weiteren ambulanten Betreuung wurde die Patientin im April 80 an die Rheumaambulanz der Medizinischen Poliklinik überwiesen.

Der Allgemeinzustand hatte sich inzwischen weiter gebessert. Die Gelenkschmerzen und die Raynaud-Symptomatik waren rückläufig. An den Händen war keine fleckige Verfärbung mehr festzustellen.

Da die klinischen und serologischen Befunde der Patientin nicht eindeutig dem Krankheitsbild eines SLE zuzuordnen waren, sondern eher auf ein Überlappungssyndrom hinwiesen, wurde eine Bestimmung der anti-RNP-Antikörper veranlaßt. Die Untersuchung ergab einen Antikörper-Titer von 1:81.920.

04.80 Dieser serologische Befund ergab im Zusammenhang mit den klinischen Manifestationen der Patientin die Diagnose einer MCDT.

In den folgenden Monaten wurde die Fluocortolontherapie auf 30mg/Tag reduziert. Außer einer gelegentlich auftretenden Raynaud-Symptomatik war die Patientin beschwerdefrei.

09.80 Im Herbst klagte die Patientin erneut über ein allgemeines Schwächegefühl, ein ausgeprägtes Raynaud-Phänomen, Arthralgien und Kopfschmerzen rechts temporal.

Durch eine Erhöhung der Steroiddosis auf 35 mg/Tag konnte ein Rückgang der Krankheitserscheinungen erreicht werden.

Bis Februar 1981 erfolgte eine schrittweise Reduktion des Fluocortolons auf 20 mg/Tag.

04.81 Im April 81 wurde zusätzlich mit einer immunsuppressiven Therapie (Azathioprin 100 mg/Tag) begonnen. Das Schwächegefühl und die Raynaud-Symptomatik blieben unter dieser Medikation unverändert.

Immunserologische Befunde: ANA 1:1600, DNS-Bindung 9%, anti-RNP-AK 1:10.240, anti-Sm-AK neg., C3 und C4 vermindert, zirk. Immunkomplexe 32%, Kryo 57 ug/ml.

10.81 Sechs Monate später wurde die Patientin wegen zunehmender Schwächeanfälle und Kollapsneigung stationär auf die Medizinische Abteilung eines Münchner Krankenhauses aufgenommen.

Dort stellte man eine hochgradige Panzytopenie mit Anämie (Hb 6,4 g%, Ery 2,13 Mio/mm³), Leukozytopenie (2500/mm³) und Thrombozytopenie (98.500/mm³) fest.

10.81

Weitere pathologische Laborparameter:

BKS 107/155, Gesamteiweiß 5,5 g/dl mit 24,6 rel.%
Gammaglobulinen, K^+ 2,8 mmol/l, Na 132 mmol/l.

Urinstatus: Albuminurie und Mikrohämaturie.

Nach der Transfusion von 2 Vollblutkonserven, Elektrolytbilanzierung und kurzzeitiger Erhöhung der Steroiddosis kam es zu einer Besserung des Allgemeinzustandes und Normalisierung der Laborparameter.

Während der folgenden Wochen wurde die Patientin mit 10 mg Fluocortolon/Tag behandelt.

01.82

Im Januar 82 erfolgte auf Grund einer Verschlimmerung der Beschwerden erneut eine stationäre Aufnahme der Patientin.

Die Laboruntersuchungen ergaben eine normochrome Anämie mit einem Hb-Wert von 7,6 g%. Die Leukozyten und die Thrombozyten waren im Normbereich.

Durch Transfusion zweier Erythrozytenkonzentrate und Erhöhung der Steroiddosis konnte wiederum eine Besserung der Beschwerden und Normalisierung des Hb-Wertes erreicht werden.

Eine Nachuntersuchung der Patientin in der Rheumambulanz der Medizinischen Poliklinik der Universität München war wegen der stationären Aufnahme in einem anderem Krankenhaus nicht möglich.

3.4.1.2. Zusammenfassung der Ergebnisse

Alle 6 Patienten, deren Krankheitsverläufe soeben beschrieben wurden, zeigten klinisch das Bild einer Überlappung von SLE, PSS und PM, wobei auf Grund des Nachweises von anti-RNP-Antikörpern somit die Diagnose einer MCDT definitionsgemäß zutraf.

Es handelte sich um fünf weibliche und einen männlichen Patienten. Das Alter bei Erkrankungsbeginn variierte zwischen 22 und 65 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 38 Jahren (siehe Abbildung 1).

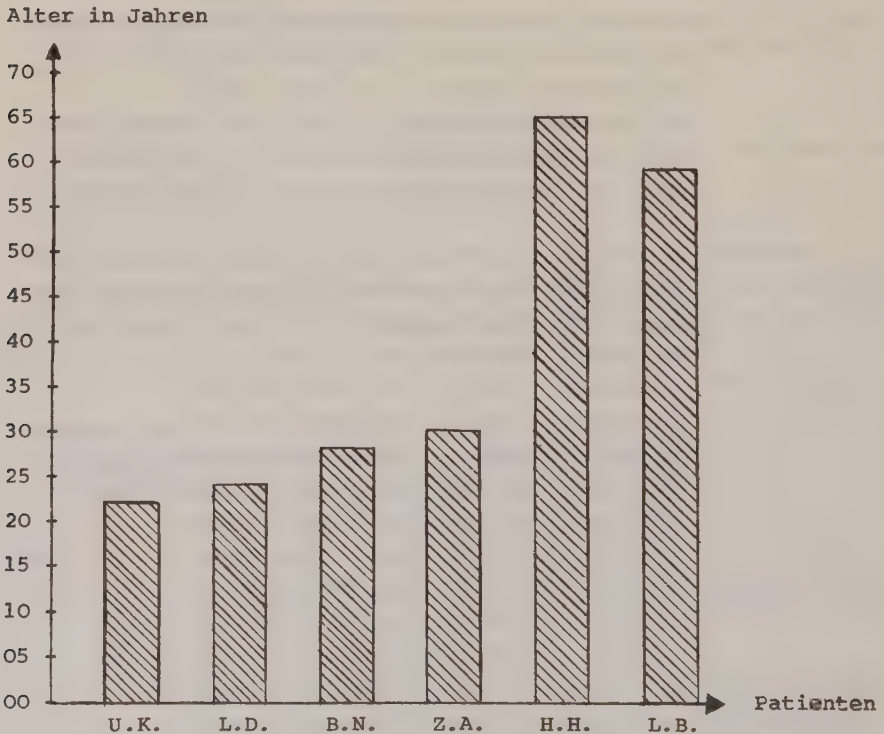


Abbildung 1: Alter der Patienten bei Erkrankungsbeginn

3.4.1.2.1. Klinische Manifestationen und Verlauf

Im frühen Stadium der Erkrankung wurden bei unseren Patienten vorwiegend intermittierend auftretende Gelenk- und Muskelbeschwerden, sowie eine diffuse Schwellung der Finger und ein ausgeprägtes Raynaud-Phänomen beobachtet. Seltener traten weitere, für den SLE, die PSS oder die PM typische Symptome bei Krankheitsbeginn auf (siehe Tabelle 3).

	n
Arthralgien	6
Raynaud-Phänomen	6
Myalgien	3
Fingerschwellungen	3
Alopezie	2
Dysphagie	1
Sjögren-Syndrom	1
Fieberschübe	1

Tabelle 3: Symptome der MCDT Patienten bei Erkrankungsbeginn
n = Anzahl der betroffenen Patienten von insgesamt 6 Patienten

Im Verlauf der Erkrankung kam es bei allen Patienten zu weiteren Organmanifestationen, die, entsprechend ihrer Häufigkeit, in der folgenden Tabelle dargestellt werden.

Klinische Manifestationen	n
Arthritis	6
Raynaud-Phänomen	6
Myalgien/Myositis	5
Hautveränderungen im Sinne einer PSS	5
Lungenbeteiligung	5
Hautveränderungen im Sinne eines SLE	4
Ösophagusmotilitätsstörungen	4
Fieber	4
Nephropathie	3
Hepatomegalie	3
Splenomegalie	2
Sjögren-Syndrom	2
Hautveränderungen im Sinne einer DM/PM	1
Perikarditis	1
Lymphadenopathie	1
Gewichtsverlust	1
Neurologische Veränderungen	1

Tabelle 4:

Klinische Manifestationen der Patienten mit MCDT im Vollbild der Erkrankung

n = Anzahl der betroffenen Patienten von insgesamt 6 Patienten

Auffallend häufig war eine Beteiligung der Gelenke in Form einer Arthritis mit Schwellung, Rötung und schmerzhafter Bewegungseinschränkung festzustellen. Bevorzugt waren die Finger-, Hand- und Sprunggelenke befallen. Allerdings konnten nur bei 2 Patienten im Röntgenbild entzündliche Veränderungen der Gelenke nachgewiesen werden (siehe Tabelle 5).

Betroffene Gelenke	Arthritis <u>ohne</u> röntgenol. nach- weisbare Veränd.	Arthritis <u>mit</u> röntgenol. nach- weisbaren Veränd.
Handgelenke	4	-
Sprunggelenke	4	-
Fingergelenke	3	2
Schultergelenke	3	-
Ellenbogengelenke	2	-
Kniegelenke	2	1
Zehengelenke	2	1
Kiefergelenke	1	-
Handwurzelgelenke	-	1

Tabelle 5:

Gelenkmanifestationen der Patienten mit MCDT

(Anzahl der jeweils betroffenen Patienten von insgesamt 6 Patienten)

Beschwerden im Sinne eines Raynaud-Syndroms waren bei allen Patienten auch im weiteren Verlauf der Erkrankung mit wechselnder Intensität zu verzeichnen.

Fünf unserer sechs Patienten klagten über Muskelschmerzen, wobei jedoch nur bei drei Patienten an Hand des EMG-Befundes und der histologischen Untersuchung der Muskelbiopsie eine Myositis nachgewiesen werden konnte (Tabelle 6).

	n
Muskelschmerzen	5
Muskelschwäche	4
Erhöhungen der Kreatinphosphokinase	5
pathologische EMG-Befunde	3
histologisch nachgewiesene Myositis	3

Tabelle 6:

Muskuläre Beschwerden und Befunde der Patienten mit MCDT
n = Anzahl der betroffenen Patienten von insgesamt 6 Patienten;
ein EMG wurde jedoch nur bei 5 der 6 Patienten und eine histologische Untersuchung einer Muskelbiopsie nur bei 4 der 6 Patienten durchgeführt.

Die Hautmanifestationen zeigten bei unseren Patienten ein sehr vielfältiges Bild (siehe Tabelle 7). Am häufigsten fand sich eine diffuse, teigige Schwellung der Hände, wie sie für die PSS typisch ist und in diesem Ausmaß bei anderen Kollagenosen nicht beobachtet wurde. Bei einer Patientin ging die Schwellung in eine akrale Sklerose über. Ein weiteres Fortschreiten der Veränderungen bis zum atrophischen Stadium war jedoch nicht zu verzeichnen.

	n
diffuse, teigige Schwellung der Hände	5
Alopezie	3
Mikrostomie	3
Maskengesicht (mimische Starre)	2
Gesichtserythem	2
Teleangiektasien im Gesicht	2
verkürztes Zungenbändchen	1
heliotropes Exanthem	1
fleckiges Exanthem im Bereich der Extremitäten	1
akrale Sklerose	1
Fingerkuppennekrosen	1

Tabelle 7:

Verschiedene Formen der Hautmanifestation bei den MCDT-Patienten

n = Anzahl der betroffenen Patienten von insgesamt 6 Patienten

Eine Mitbeteiligung der Lungen in Form einer interstitiellen Fibrose wurde bei fünf Patienten auf Grund einer in der Lungenfunktionsanalyse festgestellten restriktiven Ventilationsstörung angenommen. Bei 4 dieser 5 Patienten zeigte die Röntgenaufnahme des Thorax eine interstitielle Zeichnungsvermehrung, besonders in den Lungenunterfeldern, als weiteren Hinweis für eine pulmonale Manifestation der Erkrankung.

Motilitätsstörungen des Ösophagus, wie sie bei der PSS vorkommen, konnten mit Hilfe der Ösophagusszintigraphie und der Röntgenkontrastuntersuchung bei 4 Patienten nachgewiesen werden.

Im Verlauf der Erkrankung traten bei 4 Patienten wiederholt Fieberschübe mit Temperaturen bis 40 Grad C auf.

Nierenbiopsien wurden bei unseren Patienten nicht durchgeführt. Auf Grund pathologischer Urinbefunde und teilweise auch erhöhter Kreatininwerte wurde jedoch bei 3 Erkrankten eine Nierenbeteiligung angenommen, insbesondere da keine anderen Erkrankungen als Ursache dieser Veränderungen festgestellt werden konnten.

Drei Patienten zeigten eine Hepatomegalie, während eine Splenomegalie und Lymphadenopathie seltener zu beobachten war (siehe Tabelle 4).

Bei 2 Patienten trat im Verlauf ihrer Erkrankung ein Sjögren-Syndrom auf, mit Keratokonjunktivitis sicca und bzw. oder Xerostomie.

Nur in einem Fall kam es zu einer exsudativen Perikarditis, die dann allerdings im Vordergrund der Erkrankung stand.

Neurologische Manifestationen der MCDT (Schwindelanfälle, Heiserkeit) fanden sich ebenfalls nur bei einer Patientin.

In den meisten Fällen verlief die Erkrankung schubweise. Zwischen den Schüben waren die Patienten nie beschwerdefrei. Insgesamt konnte bei allen Patienten ein Fortschreiten der Krankheit mit einer Ausdehnung des Gelenk-, Muskel- und Hautbefalls auf verschiedene innere Organe beobachtet werden.

3.4.1.2.2. Laborbefunde

Bei allen Patienten war die Blutsenkungsgeschwindigkeit, als unspezifisches Entzündungszeichen, erhöht; während akuter Exazerbationen der Erkrankung teilweise auf Werte bis zu 120 mm/h. Als Hinweis auf eine chronische Entzündung wurde bei fünf unserer sechs Patienten eine Hypergammaglobulinämie festgestellt.

Blutbildveränderungen waren bei drei Patienten nachweisbar. In einem Fall bestanden Zeichen einer Panzytopenie mit hochgradiger Anämie (Hb 6,4 g/dl), Leukozytopenie ($2.500/\text{mm}^3$) und Thrombozytopenie ($98.500/\text{mm}^3$). Bei den anderen beiden Patienten handelte es sich um eine vorübergehende Leukozytopenie ($2900/\text{mm}^3$) bzw. Anämie (Hb 11 g/dl).

Die Kreatinphosphokinase-Werte waren als Zeichen einer entzündlichen Mitbeteiligung der Muskulatur bei fünf Patienten erhöht (mitunter bis zu 300 U/l). Die Transaminasen, die bei Myopathien ebenfalls erhöht sein können, zeigten meist nur einen mäßigen Anstieg.

Bei der Hälfte der Patienten ergab der Urinbefund wiederholt eine Mikrohämaturie und zeitweise eine Proteinurie, was als Hinweis auf eine Nierenbeteiligung gedeutet wurde.

Im Rahmen der immunserologischen Untersuchungen fanden wir als nicht-spezifische Autoantikörper bei 5 Patienten Rheumafaktoren und bei 6 Patienten antinukleäre Antikörper mit gefleckten Bindungsmuster im indirekten Immunfluoreszenztest.

Bei allen Patienten konnten anti-RNP-Antikörper, die für die MCDT als pathognomonisch erachtet werden, in hohen Titern nachgewiesen werden.

Antikörper gegen Sm-Antigen, das ebenso wie RNP Teil des ENA-Komplexes ist, wurden nicht gefunden.

Anti-DNS-Antikörper, die als diagnostisches Kriterium eines systemischen Lupus erythematodes gelten, konnten im Serum einer Patientin während einer akuten Exazerbation nachgewiesen werden. Bei derselben Patientin ergaben sich Hinweise für eine Aktivierung des Komplementsystems im akuten Schub der Erkrankung mit Erniedrigung von C3 und C4 im Serum.

Zirkulierende Immunkomplexe mit Werten zwischen 28% und 80% fanden sich im Serum von 4 Patienten, Kryoglobuline mit Werten bis zu 500 ug/ml im Serum von 3 Patienten.

Eine Zusammenfassung der Laborbefunde und der Titer der antinukleären Antikörper geben die folgenden Tabellen 8 und 9.

Laborbefunde	n
BKS-Beschleunigung	6
Hypergammaglobulinämie	5
Blutbild:	
Anämie	2
Leukozytopenie	2
Thrombozytopenie	1
Erhöhung der CK-Werte	5
Erhöhung der Transaminasen-Werte	5
Erhöhung des Serumkreatininwertes	1
Urinstatus:	
Mikrohämaturie	3
Proteinurie	3
Immunserologische Befunde:	
Rheumafaktoren	5
Antinukleäre Antikörper	6
Anti-RNP-Antikörper	6
Antikörper gegen Sm-Antigen	-
Anti-DNS-Antikörper	1
Hypokomplementämie (C3, C4)	1
Zirkulierende Immunkomplexe	4
Kryoglobulinämie	3

Tabelle 8:

Laborbefunde der Patienten mit MCDT

n = Anzahl der betroffenen Patienten von insgesamt 6 Patienten

Patient	ANA-Titer	Immunfluoreszenzmuster	anti-RNP-AK-Titer	anti-DNS-AK %-Bindung
U.K.	1:400	gesprenkelt	1:65.000	0
L.D.	1:3200	gesprenkelt	1:40.960	2
B.N.	1:3200	gesprenkelt	1:325.000	0
Z.A.	1:3200	gesprenkelt	1:325.000	25 ¹
H.H.	1:3200	gesprenkelt	1:325.000	13
L.B.	1:1600	gesprenkelt	1:10.240	9

Tabelle 9:

Zellkernantikörper (Titer, Immunfluoreszenzmuster und Spezifität)
bei den MCDT-Patienten

Normbereich der DNS-Bindung bei der AK-Bestimmung = 0 - 20%

ANA = antinukleäre Antikörper

¹ = bei dieser Patientin war die erhöhte DNS-Bindung nur während einer akuten Exazerbation der Erkrankung nachweisbar.

3.4.1.2.3. HLA-Antigene

Für die verschiedenen Kollagenosen wird, auf Grund einer familiären Häufung dieser Erkrankungen, eine genetische Disposition angenommen. Wie bei der Spondylitis ankylosans, die mit dem Antigen HLA-B27 assoziiert ist, vermutet man auch bei den Kollagenosen einen Zusammenhang zwischen Krankheitsempfänglichkeit und bestimmten HLA-Antigenen, besonders des D-Lokus (48,99, 108). Aus diesem Grund wurde bei fünf unserer sechs MCTD-Patienten eine Bestimmung der HLA-Antigene (Lokus A, B und D) durchgeführt (Tabelle 10).

Die Untersuchung ergab, daß 4 der 5 MCTD-Patienten das Antigen HLA-DR4 aufwiesen, das bei 19% bis 32% der Normalbevölkerung vorkommt (102). Als weiteres gemeinsames Merkmal dieser 4 Patienten konnte das Antigen HLA-A2 nachgewiesen werden (Vorkommen in der Normalbevölkerung 44%, 7).

Patient		HLA-Antigene	
U.K.	A2	B12	DR4
L.D.	A26, A28	Bw35, B37	DR2
B.N.	A2, Aw30/31	Bw50, Bw62	DR4/5
Z.A.	A2, A11	Bw35, Bw44	DR4/8
H.H.	A2, A11	Bw44	DR4

Tabelle 10:

HLA-Antigene bei 5 Patienten mit MCTD

(Die Patientin L.B. war bei der Nachuntersuchung verhindert)

3.4.1.2.4. Therapie

Zu Beginn der Erkrankung wurden bei allen Patienten nicht-steroidale Antirheumatika verordnet. Unter dieser Therapie kam es nur zu einer geringen symptomatischen Wirkung, da sich die Beschwerden der Patienten nur für kurze Zeit besserten.

Erneute akute Exazerbationen der Erkrankung erforderten ebenso wie die fortschreitenden Organmanifestationen eine Kortikosteroidtherapie (bis zu 125mg/Tag), die zu einem deutlichen Rückgang der Beschwerden führte (Temperaturabfall, Abblassen des Exanthems, Besserung der Perikarditis, Minderung der Muskelschwäche und der Gelenkschmerzen). Parallel zur klinischen Symptomatik änderten sich auch die Laborbefunde. Die BKS als unspezifisches Entzündungszeichen ging auf normale bis leicht erhöhte Werte zurück, ebenso die LDH- und CK-Werte bei einer entzündlichen Mitbeteiligung der Muskulatur. Bei den Patienten mit Blutbildveränderungen (Panzytopenie, Leukozytopenie) kam es zu einer Normalisierung der hämatologischen Parameter.

Auf die anti-RNP-Antikörper hatte die Therapie keinen Einfluß. Anti-DNS-Antikörper, Hypokomplementämie und Kryoglobuline waren unter der Steroidmedikation rückläufig.

Ein Absetzen der Steroide nach Besserung der Symptomatik war, wie ein Kasus (Patientin U.K.) deutlich zeigt, nicht möglich, da es sofort wieder zu neuen Exazerbationen der Erkrankung kam. Aus diesem Grund mußte weiterhin eine Erhaltungsdosis gegeben werden, die bei unseren Patienten zwischen 10 und 35 mg Prednison pro Tag lag.

In 4 Fällen wurde, trotz der bekannten Nebenwirkungen, zusätzlich mit einer immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin begonnen, um Steroide einzusparen.

Eine Patientin wurde mit Chloroquin und niedrigen Dosen Prednison behandelt, wodurch akute Exazerbationen jedoch nicht verhindert werden konnten, so daß die Steroiddosis zeitweise erhöht werden mußte.

Trotz Dauertherapie waren die Patienten nie beschwerdefrei. Eine vollständige Remission konnte bei keinem der Erkrankten erzielt werden. Ebenso war ein Fortschreiten der Erkrankung mit Ausdehnung auf innere Organe durch die Behandlung nicht zu verhindern. Als absolut therapieresistent erwiesen sich die für die PSS charakteristischen Hautveränderungen.

3.4.2. Überlappung zwischen progressiver systemischer Sklerodermie und Polymyositis

3.4.2.1. Kasuistik

Patientin E. H.

- 1977 Mit 54 Jahren bemerkte die Patientin erstmals eine Muskelschwäche, Schluckbeschwerden und eine Dysphonie. Die Finger waren diffus, teigig geschwollen. Bei Belastung trat eine Dyspnoe auf. Der behandelnde Arzt stellte auf Grund der von ihm erhobenen Befunde die Diagnose einer Sklerodermie und verordnete nicht-steroidale Antirheumatika (Indometacin).
- 1978- Da sich keine Besserung der Beschwerden zeigte, wurde
1979 ab September 78 mit einer Kortikosteroidbehandlung begonnen (Fluocortolon 20mg/Tag).
- In der folgenden Zeit kam es unter dieser Therapie zu weiteren Krankheitsmanifestationen wie Arthralgien der Finger- und Kniegelenke, einem bei Kälteexposition auftretenden Raynaud-Syndrom und einem Sjögren-Syndrom mit Augenbrennen und Mundtrockenheit. Zudem klagte die Patientin über Brechreiz und retrosternales Druckgefühl. Innerhalb von 3 Jahren hatte sie 23 kg an Gewicht verloren.
- 05.80 Auf Grund dieser Beschwerden stellte sich die Patientin im Mai 1980 erstmals in der Rheumaambulanz der Medizinischen Poliklinik der Universität München vor. Die körperliche Untersuchung ergab folgende auffälligen Befunde:
- Die Patientin befand sich in einem reduzierten Ernährungszustand. An den Händen zeigte sich eine akrale Sklerose mit glänzender, unverschieblicher Haut

05.80

über den Fingern und einer Dupuytren'schen Kontraktur beidseits. Die Gesichtshaut war dünn und faltenlos, die Mundöffnung verkleinert und das Zungenbändchen sklerosiert. Das rechte Gaumensegel saß tiefer als das linke und zeigte eine verminderte Beweglichkeit. Die Stimme der Patientin klang schwach und leise.

Laborwerte: BKS 45/74, Hb 12,9 g%, Ery 3,89 Mio/mm³, Leuko 5.800/mm³, Gesamteiweiß 8,2 g/dl mit 23,7 rel.% Gammaglobulinen, LDH 423 U/l, alpha-HBDH 175 U/l, CK 650 U/l, Aldolase 6,7 U/l, GOT 36 U/l, GPT 27 U/l; Urinstatus unauffällig.

RF (Waalser-Rose) neg., ANA schwach pos., DNS-Bindung 8%, C3 und C4 im Normbereich, anti-RNP-AK neg., anti-Sm-AK neg., Kryo neg., zirk. Immunkomplexe 10%.

Auf dem Röntgenbild des Thorax waren als Hinweis auf eine Lungenfibrose interstitielle Einlagerungen im Bereich der beiden Lungenunterfelder sichtbar.

Im EKG fand sich ein linksanteriorer Hemiblock, der auf eine Myokardbeteiligung im Rahmen der Grunderkrankung zurückgeführt wurde, insbesondere da keine anderen Ursachen dieser Veränderung festgestellt werden konnten.

Das EMG ergab Hinweise für eine Myositis. Dieser Befund wurde durch histologische Untersuchung einer Muskelbiopsie bestätigt.

Durch eine Röntgenuntersuchung des Magen-Darm-Traktes konnten Motilitätsstörungen des Ösophagus nachgewiesen werden.

Auf Grund der Symptomatik der Patientin und der erhobenen Befunde wurde die Diagnose einer Sklerodermatomyositis bzw. Typ 5 einer Polymyositis gestellt.

Es wurde mit einer Therapie mit Prednyliden (45mg/Tag) und Azathioprin (75mg/Tag) begonnen, worauf sich die Beschwerden der Patientin besserten (Gewichtszunahme,

- 05.80 vermindertes Schwächegefühl, Besserung der Dysphagie, Rückgang der Gelenksbeschwerden) und die Laborwerte sich normalisierten.
- 1981 Im Verlauf dieses Jahres traten bei der Patientin, die weiterhin immunsuppressiv behandelt wurde (Prednyliden 6mg/Tag und Azathioprin 100mg/Tag), zeitweise Gelenkschmerzen, ein rezidivierendes Raynaud-Phänomen und eine Muskelschwäche mit Erhöhung der CK-Werte auf. Die auf Grund der Arthralgien veranlaßte Röntgenuntersuchung der Hände ergab keinen Hinweis für eine entzündliche Mitbeteiligung der Gelenke. Durch eine kurzzeitige Erhöhung der Steroiddosis (30-40mg/Tag) konnten die Beschwerden jeweils gebessert werden.
- 03.82 Bei der Nachuntersuchung in der Rheumaambulanz der Medizinischen Poliklinik klagte die Patientin über intermittierende Arthralgien der Finger-, Schulter- und Kniegelenke, ein Raynaud-Syndrom, Mundtrockenheit und Belastungsdyspnoe. Die Muskelschwäche sowie die Dysphagie und Dysphonie hatten sich unter der kontinuierlichen Behandlung mit Prednyliden (6mg/Tag) und Azathioprin (100mg/Tag) gebessert. Bei der körperlichen Untersuchung konnten an den Händen der Jaccoud-Arthropathie vergleichbare Veränderungen festgestellt werden. Die eingangs beschriebenen Hautmanifestationen waren unverändert. Laborwerte: BKS 13/36, Hb 12,4 g%, Ery 4,07 Mio/mm³, Leuko 5000/mm³, Krea 1,1 mg/dl, GOT 9 U/l, GPT 9 U/l, CK 90 U/l, Gesamteiweiß 7,1 g/dl mit 22,2 rel.% Gammaglobulinen. Urin: 2-3 Leukozyten. RF (Waaler-Rose) neg., ANA pos., DNS-Bindung 7%, anti-RNP-AK neg., C3 und C4 im Normbereich, zirk. Immunkomplexe 8%, Kryo neg.

In der Ösophagusszintigraphie waren Motilitätsstörungen der Speiseröhre nachweisbar.

3.4.2.2. Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei dieser Patientin ergaben sich aus der Anamnese, den klinischen Befunden (siehe Tabelle 11) und den Laborergebnissen (erhöhte LDH- und CK-Werte) sowohl Hinweise für eine PSS als auch eine PM. Trotz dieser Überlappungssymptomatik waren die diagnostischen Kriterien einer MCDT nicht erfüllt, da keine anti-RNP-Antikörper nachgewiesen werden konnten. Auf Grund der für die PSS und die PM charakteristischen klinischen Manifestationen (Tabelle 11) wurde, entsprechend der Literatur (13,49), die Diagnose Sklerodermatomyositis bzw. Typ 5 einer Polymyositis gestellt.

Klinische Manifestationen	PSS	PM
Arthralgien	+	+
Raynaud-Syndrom	+	+
Myositis	(+)	+
akrale Sklerose	+	-
Mikrostomie	+	-
sklerosiertes Zungenbändchen	+	-
Gaumensegelparese	-	(+)
Dysphonie durch Befall der Larynxmuskulatur	-	(+)
Ösophagusmotilitätsstörungen	+	(+)
Lungenfibrose	+	(+)
Myokardbeteiligung	+	+

Tabelle 11:

Klinische Manifestationen der Patientin E. H. - Vorkommen bei der PSS und der PM

+ = typisch; (+) = selten; - = negativ;

3.4.3. Überlappung zwischen progressiver systemischer Sklerodermie und systemischen Lupus erythematoses

3.4.3.1. Kasuistik

Patientin K. H.

- 02.71 Bei dieser Patientin begann die Erkrankung im Alter von 39 Jahren mit einem Gesichtserythem und einer schmerzhaften, symmetrischen Schwellung der Fingergrund-, Hand-, Ellenbogen-, Schulter-, Knie-, Sprung- und Zehengelenke. Bei Kälteexposition war eine deutliche Raynaud-Symptomatik festzustellen. Zeitweise traten Fieberschübe mit Temperaturen bis 40 Grad C auf.
- 05.71 Mit diesen Beschwerden stellte sich die Patientin im Mai 71 erstmals in der Rheumaambulanz der Medizinischen Poliklinik der Universität München vor. Bei der körperlichen Untersuchung fiel eine ödematöse Schwellung im Bereich der Lider, Hände und Unterschenkel auf. Die Fingergrund-, Hand-, Ellenbogen-, Schulter-, Knie-, Sprung- und Zehengelenke waren gerötet, geschwollen und in ihrer Beweglichkeit schmerzhaft eingeschränkt. Axillär konnte beidseits ein vergrößerter Lymphknoten palpiert werden.
- Laborwerte: BKS 36/62, Hb 13,6 g%, Ery 4,2 Mio/mm³, Leuko 8000/mm³, Thrombo 213.000/mm³, GOT 23 U/l, GPT 27 U/l, Gesamteiweiß 8,1 g/dl mit 33 rel.% Gammaglobulinen, Immunelektrophorese: polyklonale Vermehrung aller Immunglobuline bei Verminderung des Albumins und Transferrins. Urin: vereinzelt Leukozyten und Erythrozyten.
- RF (Latex) neg.

Die Röntgenaufnahme der Hände zeigte im Bereich der Fingergrundgelenke eine bandförmige Osteoporose.

- 05.71 An den übrigen Gelenken konnten radiologisch keine entzündlichen Veränderungen nachgewiesen werden. Auf der Röntgenaufnahme des Thorax waren vermehrte interstitielle Einlagerungen in den basalen Anteilen beider Lungen festzustellen.
- Auf Grund der charakteristischen Symptomatik der Patientin und der klinischen Befunde erfolgte die Diagnose einer seronegativen chronischen Polyarthritidis.
- Durch eine Therapie mit Indometacin (100mg/Tag) und Fluocortolon (10mg/Tag) konnte eine Besserung der Symptomatik erreicht werden.
- 1972 Im folgenden Jahr kam es unter dieser Behandlung zu erneuten Gelenkbeschwerden mit Morgensteifigkeit, Schwellung, Rötung und Überwärmung der Fingergrund-, Hand-, Ellenbogen-, Knie-, Sprung- und Zehengelenke. Die Finger waren teigig geschwollen und in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt. Im Gesicht zeigte sich eine faltenlose, straffe Haut. Das Zungenbändchen war verkürzt und sklerosiert. Zudem klagte die Patientin über Schluckbeschwerden.
- Auf Grund der charakteristischen Hautmanifestationen wurde nun die Diagnose einer progressiven systemischen Sklerodermie gestellt und ab August 72 mit einer immunsuppressiven Therapie (Azathioprin 150mg/Tag und Fluocortolon 15mg/Tag) begonnen.
- 1973- Obwohl diese Behandlung weitergeführt wurde, konnte
1975 ein Fortschreiten der Erkrankung mit Befall der Haut, der Gelenke, der Muskulatur, der Speiseröhre, der Lunge, des Herzens und des hämatopoetischen Systems beobachtet werden.
- Die Patientin klagte über Gelenkschmerzen, Muskelschwäche, Temperaturerhöhungen, Belastungsdyspnoe

1973-

und stechende präkordiale Schmerzen.

1975

Die Hände zeigten eine diffuse Schwellung. An den Fingerkuppen waren Nekrosen nachweisbar. Im Gesicht konnten zusätzlich zu den bereits beschriebenen Veränderungen eine Mikrostomie und Teleangiektasien festgestellt werden.

Pathologische Laborparameter: BKS 155/160, Hb 8,6 g%, Ery 3,18 Mio/mm³, Gesamteiweiß 9,1 g/dl mit 46 rel.% Gammaglobulinen, CK 140 U/l, Urinstatus: Eiweiß pos. RF (Latex) pos., ANA neg.

Im EMG fanden sich Zeichen einer chronischen Denervierung.

Die Röntgenuntersuchung der Speiseröhre ergab eine Ösophaguswandstarre.

In der Lungenfunktionsanalyse wurde eine restriktive Ventilationsstörung festgestellt.

In der Herzkathederuntersuchung waren Zeichen einer Sklerodermie-Kardiomyopathie nachweisbar (Erhöhung des enddiastolischen Volumens und Abnahme der linksventrikulären Auswurffrac-tion).

Die Patientin wurde ab August 75 mit 40mg Methylprednisolon/Tag behandelt. Unter dieser Therapie kam es zu einem kurzzeitigen Rückgang der Beschwerden und Normalisierung der pathologischen Laborparameter.

02.76

Einige Monate später, nach Reduktion der Steroiddosis auf 16mg/Tag, traten jedoch erneut Arthralgien, ein Raynaud-Phänomen und Temperaturerhöhungen bis 39,5 Grad C auf. Außerdem konnte eine Vergrößerung der Milz festgestellt werden.

Deshalb wurde ab Februar 76 zusätzlich zu Methylprednisolon (16mg/Tag) wiederum der Purinantagonist Azathioprin (100mg/Tag) verordnet.

1976-
1981

In den folgenden Jahren wurde die Steroiddosis schrittweise auf 4 mg/Tag reduziert und die Azathioprintherapie ab Oktober 79 abgesetzt. Während dieser Zeit war die Symptomatik der Patientin unverändert. Der fortschreitende Gelenkbefall führte zu einer Ulnardeviation beider Hände mit volärer Subluxation der Fingergrundgelenke und S-förmiger Deformierung des Daumens. Radiologisch konnten jedoch keine entzündlichen Veränderungen an den betroffenen Gelenken festgestellt werden.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen früherer Untersuchungen konnten 1980 erstmals antinukleäre Antikörper mit einem Titer von 1:800 im Serum der Patientin nachgewiesen werden. Die DNS-Bindung war auf 51% erhöht, die Komplementkomponente C4 auf 10,5 mg/dl erniedrigt.

Diese immunserologischen Befunde führten zusammen mit dem Krankheitsverlauf und den klinischen Manifestationen der Patientin zu der Diagnose eines Überlappungssyndroms zwischen PSS und SLE.

03.82

Bei der Nachuntersuchung in der Rheumaambulanz der Medizinischen Poliklinik klagte die Patientin, die weiterhin mit 4-6mg Methylprednisolon behandelt wurde, über Gelenkbeschwerden, Dysphagie, eine Raynaud-Symptomatik und zeitweise auftretende Lymphknotenschwellungen.

Die bereits beschriebenen Hautmanifestationen waren unverändert. An den Händen zeigten sich Veränderungen im Sinne einer Jaccoud-Arthropathie. Weitere auffälligen Befunde konnten bei der körperlichen Untersuchung nicht erhoben werden.

03.82

Laborbefunde: BKS 72/94, Hb 12,3 g%, Ery 4,27 Mio/mm³,
Leuko 4500/mm³, Gesamteiweiß 8,6 g/dl mit 32 rel.%
Gammaglobulinen, CK 15 U/l, GPT 9 U/l, GOT 6 U/l;
Urin: 2-3 Leukozyten und 2-3 Erythrozyten.
ANA 1:1600, DNS-Bindung 29%, C4 7,6 mg/dl, zirk.
Immunkomplexe 63%, anti-RNP-AK neg., anti-Sm-AK neg.,
Kryo neg.

Die Ösophagusszintigraphie ergab eindeutig einen
Befall der Speiseröhre. Es konnten Motilitätsstö-
rungen wie sie für eine PSS charakteristisch sind
nachgewiesen werden.

3.4.3.2. Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei dieser Patientin wiesen die Anamnese, die klinischen Manifestationen (siehe Tabelle 12) und die immunserologischen Befunde (ANA, anti-DNS-Antikörper, Komplementverminderung, zirk. Immunkomplexe) sowohl auf eine PSS als auch einen SLE hin. Obwohl eine der MCDT vergleichbare Überlappungssymptomatik bestand, waren die diagnostischen Kriterien einer MCDT nicht erfüllt, da keine anti-RNP-Antikörper nachgewiesen werden konnten. Auf Grund der für die PSS und den SLE charakteristischen Krankheitsmanifestationen (Tabelle 12) und der immunserologischen Befunde wurde die Diagnose eines Überlappungssyndroms (PSS und SLE) gestellt.

Klinische Manifestationen	PSS	SLE
Polyarthrititis	(+)	+
Raynaud-Syndrom	+	(+)
Myalgien	+	+
teigige Schwellung der Hände	+	-
straffe, faltenlose Gesichtshaut	+	-
Mikrostomie	+	-
sklerosiertes Zungenbändchen	+	-
Teleangiektasien	+	(+)
Ösophagusmotilitätsstörungen	+	(+)
Lungenfibrose	+	(+)
Myokardbeteiligung	+	(+)
Fieber	-	+
Lymphadenopathie	-	+
Splenomegalie	-	+

Tabelle 12:

Klinische Manifestationen der Patientin K. H. - Vorkommen bei der PSS und dem SLE

+ = typisch; (+) = selten; - = negativ;

3.4.4. Polymyositis mit anti-RNP-Antikörpern

3.4.4.1. Kasuistik

Patient H. S.

1975 Mit 63 Jahren bemerkte der Patient erstmals Schwellungen im Bereich der Hand-, Knie und Sprunggelenke sowie des rechten Schultergelenks. Die Beweglichkeit in diesen Gelenken war schmerzhaft eingeschränkt. Zudem klagte er über Schwäche und ziehende Schmerzen in der Oberarm- und Oberschenkelmuskulatur.

Durch eine kurzzeitige Steroidtherapie besserten sich die Beschwerden des Patienten.

10.75 Drei Monate nach Beendigung der Behandlung wurde er wegen erneut aufgetretener Arthralgien und Kraftlosigkeit der proximalen Muskulatur sowie einer ausgeprägten Raynaud-Symptomatik mit Nekrosen der Fingerkuppen stationär in ein Krankenhaus in München aufgenommen.

Dort stellte man eine Erhöhung der LDH auf 431 U/l und der CK auf 136 U/l fest.

Im EMG waren vor allem im Bereich der proximalen Rumpf- und Extremitätenmuskeln Veränderungen im Sinne einer Myopathie nachweisbar.

Die histologische Untersuchung einer Muskelbiopsie ergab eine chronische Myositis mit disseminierten Nekrosen und perivaskulärer entzündlicher Infiltration.

Auf Grund der Symptomatik des Patienten, der Muskelenzymserhöhungen und des histologischen Befundes wurde die Diagnose einer Polymyositis gestellt und erneut mit einer Fluocortolontherapie (20mg/Tag) begonnen.

- 10.75 Daraufhin besserten sich die Beschwerden. Der CK-Wert blieb leicht erhöht (75 U/l).
- 02.76 Zur weiteren Behandlung wurde der Patient an die Rheumaambulanz der Medizinischen Poliklinik der Universität München überwiesen. Dort bekam er als weiteres Basistherapeutikum den Purinantagonisten Azathioprin (150mg/Tag) verordnet.
- 03.76 Einen Monat später erfolgte eine stationäre Aufnahme des Patienten in die Medizinische Poliklinik der Universität München, da sich die Muskelschmerzen und die Kraftlosigkeit verschlimmert hatten und zusätzlich Temperaturen bis 40 Grad C aufgetreten waren. Bei der körperlichen Untersuchung wurde außer einer Hepatomegalie und Nekrosen der 2.-4. Fingerkuppe rechts und der 4. Fingerkuppe links keine auffälligen Befunde erhoben.
Pathologische Laborparameter: BKS 40/72, LDH 632 U/l, alpha-HBDH 440 U/l, CK 772 U/l.
- Im EKG konnte ein AV-Block I. Grades nachgewiesen werden.
- Durch eine Erhöhung des Fluocortolons auf 40mg/Tag konnte ein Rückgang der Beschwerden und Normalisierung der Laborwerte erreicht werden.
- In der folgenden Zeit wurde die Azathioprintherapie mit 75mg/Tag fortgesetzt und die Steroiddosis schrittweise auf 10mg/Tag reduziert.
- 11.77 Trotz kontinuierlicher immunsuppressiver Behandlung kam es im November 1977 bei dem Patienten zu einer Perikarditis, die jedoch ohne Erhöhung der Steroid- oder Azathioprinindosis gebessert werden konnte.

- 10.78 Ein Jahr später traten Herzrhythmusstörungen in Form einer linksventrikulären Bigeminie auf, die unter einer Therapie mit Prajmaliumbitartrat wieder rückläufig waren. Da keine andere Ursache dieser Rhythmusstörungen gefunden werden konnte, wurden sie auf eine Myokardbeteiligung im Rahmen der PM zurückgeführt.
- 1979- Ab 1979 wurde die Azathioprintherapie abgesetzt und
1981 ausschließlich 5-10mg Fluocortolon/Tag verordnet. Während der folgenden Jahre war das Befinden des Patienten unverändert. Zeitweise auftretende Myalgien konnten durch eine Erhöhung der Steroiddosis auf 15mg pro Tag gebessert werden. Auf Grund einer schmerzhaften Bewegungseinschränkung im rechten Schultergelenk wurde eine Röntgenuntersuchung angeordnet, die jedoch keinen Hinweis für entzündliche Gelenkveränderungen ergab. Bei den immunserologischen Untersuchungen stellte man als auffälligsten Befund anti-RNP-Antikörper mit einem Titer von 1:81.420 fest.
- 03.82 Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in der Rheumaambulanz der Medizinischen Poliklinik klagte der Patient über Schmerzen und Kraftlosigkeit im Bereich der Oberarmmuskulatur, Arthralgien im rechten Schultergelenk und ein rezidivierendes Raynaud-Phänomen. Bei der körperlichen Untersuchung fiel eine rötlich-livide Gesichtsfarbe, eine ausgeprägte bläuliche Verfärbung der Finger und eine Atrophie der proximalen Extremitätenmuskulatur auf. Laborbefunde: BKS 13/29, Hb 15,6 g%, Ery 5,13 Mio/mm³, Leuko 9500/mm³, Thrombo 273.000/mm³, Gesamteiweiß 7,2 g/dl mit 12,4 rel.% Gammaglobulinen, GOT 13 U/l, GPT 9 U/l, LDH 158 U/l, CK 24 U/l, Urin: o.B. RF (Latex) neg., ANA 1:400, DNS-Bindung 2%, anti-RNP-AK 1:5100, Kryo neg., zirk. Immunkomplexe 7%, Komplement im Normbereich. In der Ösophagusszintigraphie konnten keine Motilitätsstörungen der Speiseröhre nachgewiesen werden.

3.4.4.2. Zusammenfassung der Ergebnisse

Dieser Patient zeigte die charakteristischen klinischen Manifestationen (siehe Tabelle 13) und Laborbefunde (CK- und LDH-Erhöhungen) einer Polymyositis. Im Serum konnten wiederholt anti-RNP-Antikörper, die als pathognomonisch für die MCDT gelten, nachgewiesen werden. Trotz dieses immunserologischen Befundes waren die diagnostischen Kriterien einer MCDT nicht erfüllt, da die für dieses Krankheitsbild typische Überlappungssymptomatik fehlte. Die klinischen Merkmale des Patienten (Tabelle 13), der histologische Befund der Muskelbiopsie und die Muskelenzymerhöhungen führten definitionsgemäß zu der Diagnose einer Polymyositis.

Klinische Manifestationen des Patienten
Arthralgien
Raynaud-Syndrom
Myositis
Muskelatrophien
Kardiomyopathie mit Herzrhythmusstörungen
Perikarditis

Tabelle 13:

Klinische Manifestationen des Patienten H. S.

3.4.5. Systemischer Lupus erythematoses mit anti-RNP-Antikörpern

3.4.5.1. Kasuistik

Patientin K. S.

- 09.75 Im Alter von 25 Jahren traten bei dieser Patientin erstmals Schmerzen und Schwellungen im Bereich der beiden Kniegelenke auf.
- 09.76 Ein Jahr später wurde sie auf Grund rezidivierender Arthralgien stationär in ein Krankenhaus in München aufgenommen.
Bei der körperlichen Untersuchung wurde eine Schwellung der Hand-, Ellenbogen- und Kniegelenke festgestellt.
Auffällige Laborbefunde: BKS 66 mm/h, Urin: Leukozyten, Eiweiß positiv.
LE-Zellen positiv, ANA positiv.

Die Röntgenaufnahmen der betroffenen Gelenke ergaben keinen Hinweis für eine rheumatoide Arthritis.
Durch histologische Untersuchung einer Nierenbiopsie konnte eine mesangioproliferative Glomerulonephritis nachgewiesen werden.

Auf Grund der klinischen und serologischen Befunde wurde die Diagnose eines SLE gestellt und die Patientin mit 250mg Chloroquin pro Tag behandelt.

Unter dieser Therapie kam es zunächst zu einer Besserung der subjektiven Symptomatik.
Einige Monate später traten jedoch erneut intermittierende Gelenkschmerzen und Temperaturerhöhungen bis 40 Grad C auf.

07.77 Deshalb stellte sich die Patientin im Juli 77 erstmals in der Rheumaambulanz der Medizinischen Poliklinik der Universität München vor.
Bei der körperlichen Untersuchung wurde kein auffälliger Befund erhoben.
Laborwerte: BKS 32/66, Hb 13 g%, Gesamteiweiß 7,8 g/dl mit 30 rel.% Gammaglobulinen.
RF (Waalser-Rose) 1:2048, ANA pos., DNS-Bindung 12%, Komplement im Normbereich.

Auf Grund der Symptomatik der Patientin, des Krankheitsverlaufs und der serologischen Befunde nahm man an, daß es sich bei diesem Krankheitsbild um einen SLE in Remission handelt und verordnete nicht-steroidale Antirheumatika (Indometacin).

In der folgenden Zeit war die Patientin unter dieser Behandlung beschwerdefrei.

06.78 Im Sommer 1978, nach einer Fehlgeburt im 4. Monat, klagte die Patientin über ein allgemeines Schwächegefühl und erneute Schmerzen in den Hand-, Ellenbogen-, Knie- und Sprunggelenken. Der rechte Handrücken war geschwollen.

Durch eine dreitägige Behandlung mit Methylprednisolon (16mg/Tag) und Chloroquin (250mg/Tag) konnte ein Rückgang der Beschwerden erreicht werden.
Daraufhin wurde die Steroidtherapie schrittweise reduziert und ab September 78 abgesetzt.

10.78- In den nächsten 2 Jahren hatte die Patientin unter
09.80 einer Therapie mit Chloroquin (250mg/Tag) außer gelegentlichen Gelenkschmerzen keine Beschwerden.

10.80 Im Herbst 80 kam es wiederum zu verstärkten Arthralgien der Fingergrund-, Fingermittel-, Schulter-, Hüft-, Knie-, Sprung- und Zehengelenke. Das linke Kniegelenk war geschwollen. An den Händen konnte eine deutliche Raynaud-Symptomatik beobachtet werden. Laborwerte: BKS 48/85, Hb 13,4 g%, Ery 4,44 Mio/mm³, Leuko 6700/mm³, Gesamteiweiß 8,0 g/dl mit 28 rel.% Gammaglobulinen, GOT 12 U/l, GPT 12 U/l, CK 20 U/l, Krea 0,75 mg/dl, Hst 51,5 mg/dl, Urin: o.B. RF (Latex) pos., ANA 1:400, DNS-Bindung 18%, Komplement im Normbereich, zirk. Immunkomplexe 41%, anti-RNP-AK 1:320.

Die Röntgenuntersuchung der Hände ergab keinen Hinweis für entzündliche Veränderungen der Gelenke.

Es erfolgte eine Therapie mit Indometacin (100mg/Tag), Methylprednisolon (4mg/Tag) und Chloroquin (250mg pro Tag).

Nach Besserung der Beschwerden wurde die Behandlung mit 250mg Chloroquin pro Tag fortgesetzt.

11.81 Ein Jahr später traten zum wiederholten Male Gelenkschmerzen und Temperaturerhöhungen bis 39,5 Grad C auf. Außerdem klagte die Patientin über Schluckbeschwerden und Pruritus. Die Fingermittelgelenke und die Handgelenke waren beidseits geschwollen. Auffällige Laborbefunde: BKS 36/70 ANA 1:1600, DNS-Bindung 36%, C3 mit 6,8 mg/dl vermindert, zirk. Immunkomplexe 58%, anti-RNP-AK 1:320.

Wiederum konnte durch eine kurzzeitige Steroidtherapie (12mg Methylprednisolon/Tag) ein Rückgang der Symptomatik erreicht werden.

- 11.81 In den folgenden Monaten wurde die Patientin mit Chloroquin (250mg/Tag) und Piroxicam behandelt.
- 03.82 Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in der Rheumaambulanz der Medizinischen Poliklinik war die Patientin bis auf gelegentliche Arthralgien beschwerdefrei. Bei der körperlichen Untersuchung konnte kein auffälliger Befund erhoben werden.
- Die Laborwerte waren außer einer erhöhten BKS (20/36) alle im Normbereich.
- Immunserologische Befunde: ANA 1:800, DNS-Bindung 5%, Komplement im Normbereich, zirk. Immunkomplexe 40%, Kryo neg., anti-RNP-AK neg., anti-Sm-AK neg.
- Die Lungenfunktionsanalyse, das EMG und die Ösophagusszintigraphie waren ohne pathologischen Befund.

3.4.5.2. Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei dieser Patientin ergaben sich aus dem Krankheitsverlauf, den klinischen Merkmalen (Tabelle 14) und den serologischen Befunden (ANA, anti-DNS-AK, Komplementverminderung, zirkulierende Immunkomplexe) Hinweise für einen SLE.

Im Serum konnten anti-RNP-Antikörper, allerdings mit viel niedrigerem Titer als bei den MCDT-Patienten, festgestellt werden (1:320). Bei Abschluß der Nachuntersuchung waren jedoch keine anti-RNP-Antikörper mehr nachweisbar. Da zudem die charakteristische Überlappungssymptomatik fehlte, trafen auch in diesem Fall die diagnostischen Kriterien einer MCDT nicht zu.

Auf Grund der klinischen Manifestationen (Tabelle 14) und der immunserologischen Befunde erfolgte die Diagnose eines SLE.

Klinische Manifestationen der Patientin

Arthralgien folgender Gelenke:	Fingergelenke
	Handgelenke
	Ellenbogengelenke
	Schultergelenke
	Hüftgelenke
	Kniegelenke
	Sprunggelenke
	Zehengelenke
Raynaud-Phänomen	
rezidivierende Fieberschübe	
mesangioproliferative Glomerulonephritis	

Tabelle 14:

Klinische Manifestationen der Patientin K. S.

3.5. Vergleich Erstdiagnosen - Diagnosen bei der Nachuntersuchung

Zum Abschluß dieser Untersuchung soll ein Vergleich zwischen den bei Beginn der Erkrankung gestellten Erstdiagnosen unserer 10 Patienten und den Diagnosen, die sich bei der Nachuntersuchung ergaben, gezogen werden (Tabelle 15).

Patient	Erstdiagnose bei Erkrankungsbeginn	Diagnose bei der Nachuntersuchung
U.K.	MCDT	MCDT
L.D.	PSS	MCDT
B.N.	c.P.	MCDT
Z.A.	PSS	MCDT
H.H.	c.P.	MCDT
L.B.	SLE	MCDT
E.H.	PSS	Sklerodermato- myositis
K.H.	c.P.	PSS und SLE
H.S.	PM	PM
K.S.	SLE	SLE

Tabelle 15:

Gegenüberstellung Erstdiagnose - Diagnose bei der Nachuntersuchung

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, stimmte lediglich bei einer Patientin mit MCDT sowie den beiden Patienten mit SLE bzw. PM mit anti-RNP-Antikörpern die Erstdiagnose mit der Diagnose, die sich bei der Nachuntersuchung ergab überein.

Bei den verbleibenden 7 Patienten (5 Patienten mit MCDT, 1 Patientin mit Sklerodermatomyositis und 1 Patientin mit SLE und PSS) wurde bei Erkrankungsbeginn in jeweils 3 Fällen eine cP bzw. eine PSS und in einem Fall ein SLE diagnostiziert.

Diese Diskrepanz zwischen den zu unterschiedlichen Zeitpunkten gestellten Diagnosen ist sicher darauf zurückzuführen, daß bei Krankheitsbeginn ausschließlich die Symptomatik einer Erkrankung nachweisbar war, während die klinischen Merkmale einer zusätzlichen Kollagenose erst im weiteren Krankheitsverlauf additiv hinzutraten. Weiterhin ist zu bedenken, daß eine MCDT auch deshalb so selten diagnostiziert wurde, weil es vor einigen Jahren noch relativ wenig Information über dieses Krankheitsbild und die anti-RNP-Antikörper gab.

4. Diskussion

Die mixed connective tissue disease wurde ursprünglich als eigenständige rheumatische Erkrankung mit einer Überlappung der klinischen Manifestationen von SLE, PSS und PM beschrieben (91). Als pathognomonisch für dieses Syndrom galt der serologische Nachweis hochtitriger anti-RNP-Antikörper (81, 94). Es wurde zunächst angenommen, daß es sich um ein Krankheitsbild mit guter Prognose handelt, insbesondere da eine schwere Nierenbeteiligung nur selten zu beobachten war und die Patienten gut auf eine niedrig dosierte Steroidtherapie ansprachen (79,80,87, 90,91).

In den letzten Jahren befaßten sich mehrere klinische Studien sowohl mit der Prognose der Erkrankung (21,34,46,61) als auch mit ihrer Unterscheidung von den Überlappungssyndromen (6,68,93). Zahlreiche immunserologische Studien untersuchten die Bedeutung der anti-RNP-Antikörper für dieses Syndrom (2,3,4,5,73,74,81,94, 104).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Krankheitsverlauf von Patienten mit Überlappungssyndromen, Patienten mit Kollagenosen mit anti-RNP-Antikörpern und Patienten mit MCDT beschrieben. An Hand dieser Kasuistiken werden nun die eigenen Erfahrungen mit denen aus der Literatur verglichen und die Frage, ob es sich bei der MCDT um eine eigenständige nosologische Entität handelt, diskutiert.

Die Erstsymptomatik der MCDT besteht vor allem aus Arthralgien, einem Raynaud-Phänomen, Myalgien und einer, für dieses Krankheitsbild besonders charakteristischen, diffusen, teigigen Schwellung der Finger und des Handrückens. Im weiteren Verlauf kommt es zur Ausprägung verschiedener klinischer Merkmale wie sie für den SLE, die PSS und die PM typisch sind, wobei bei den einzelnen Patienten unterschiedliche Manifestationen im Vordergrund der Erkrankung stehen können.

Die häufigsten klinischen Befunde unserer Patienten im Vergleich mit den Ergebnissen verschiedener Autoren zeigt Tabelle 16.

	Vorlieg. Arbeit	Sharp (94)	Rosenthal (80)	Farber (28)
Arthralgien/ Arthritiden	6/6	95/100	14/15	11/13
Raynaud-Phänomen	6/6	85/100	11/15	11/13
Myalgien/Myositis	5/6	63/100	7/15	7/13
Schwellung d. Finger	5/6	66/100	14/15	7/13
Lungenbeteiligung	5/6	67/100	4/15	4/4
Ösophagusmotili- tätsstörungen	4/6	67/100	3/15	6/13
Fieber	4/6	33/100	9/15	4/13
Hautveränd. im Sinne eines SLE	4/6	38/100	8/15	5/13

Tabelle 16:

Häufigste klinische Manifestationen der MCDT-Patienten

/ = die Zahlen nach dem Querstrich geben die Anzahl der jeweils untersuchten Patienten an

Während es beim SLE bei etwa 50% der Patienten zu einer Nierenbeteiligung kommt (86), wurde eine Nephropathie im Verlauf einer MCDT von Sharp als selten erachtet. Bei seinen 1972 untersuchten 25 Patienten fand er keine Anzeichen für einen Nierenbefall (91). Berichte von Reichlin (74), Rosenthal (80), Mödder (64), Leibfarth (58), Hamburger (38) und Farber (28) bestätigen diese Ergebnisse von Sharp.

Im Gegensatz zu den anfänglichen Beobachtungen häufen sich jedoch in letzter Zeit Veröffentlichungen über eine Nierenbeteiligung bei Patienten mit MCDT.

Jones (46) berichtete über eine 16-jährige Patientin mit Nephritis, bei der durch histologische Untersuchung eine mesangiale Proliferation festgestellt wurde. Fluoreszenzmikroskopisch konnten Immunkomplexablagerungen, bestehend aus IgA, IgM, C3 und Fibrinogen, nachgewiesen werden.

Hench (41) und Fuller (30) veröffentlichten jeweils einen Fall mit membranöser Glomerulonephritis.

Singsen (98) fand in 4 von 10 MCDT-Fällen im Kindesalter eine Nierenbeteiligung. Histologisch imponierten membranproliferative Veränderungen.

Grant (34) führte bei 6 von 23 untersuchten MCDT-Patienten eine Nierenbiopsie durch, obwohl keiner je Anzeichen für einen Nierenbefall gezeigt hatte. Alle 6 Biopsien zeigten pathologische Veränderungen. Die Histologie ergab mesangiale Hyperzellulartität, membranöse Nephropathie und fokale proliferative Glomerulonephritis.

Bennet (11) berichtete von 3 Fällen mit membranöser Glomerulopathie und einem Fall mit mesangialer Proliferation.

Bei unseren Patienten wurden keine Nierenbiopsien durchgeführt, jedoch ergaben sich bei 3 von 6 Patienten Hinweise für eine Nierenbeteiligung (erhöhte Serumkreatininwerte, Proteinurie und Mikrohämaturie).

Alle diese Berichte weisen darauf hin, daß ein Nierenbefall bei der MCDT zwar seltener als beim SLE, aber häufiger als ursprünglich angenommen zu sein scheint.

Weitere schwere Manifestationen der Erkrankung finden sich vor allem im Bereich der Lungen. So berichtete Manthorpe (61) über eine Patientin mit absolut therapieresistenten pulmonalen Hochdruck auf Grund von Veränderungen wie sie für die PSS charakteristisch sind. Ähnliche Fälle wurden von Jones (46) und Cryer (20) beschrieben.

Bei unseren Patienten konnten wir in 5 von 6 Fällen eine Beteiligung der Lungen feststellen. In keinem Fall führte dies jedoch zu pulmonalen Hochdruck und Rechtsherzhypertrophie.

Die Therapie der MCDT-Patienten erfolgt mit Kortikosteroiden. Sharp konnte anfangs bei seinen Patienten ein gutes Ansprechen der Krankheitsmanifestationen auf eine niedrig dosierte Steroidtherapie beobachten (91,94).

Wie inzwischen aus der Literatur bekannt ist (29,68), und wie auch bei unseren Patienten zu beobachten war, sind akute Exazerbationen der Erkrankung mit Veränderungen im Sinne eines SLE oder einer PM wie Fieberschübe, Exantheme, Serositis, Lymphadenopathie, Arthritis und Myositis durch eine Steroidtherapie zu bessern. Im Gegensatz dazu sind jedoch die für die PSS charakteristischen Krankheitsmanifestationen wie Akrosklerose, Mikrostomie, mimische Starre, Lungenfibrose und Ösophagusmotilitätsstörungen absolut therapieresistent.

Um genaue prognostische Angaben machen zu können, ist die Zeit seit Bekanntwerden dieses Syndroms noch zu kurz und die Inzidenz der MCDT zu gering. Todesfälle sind vor allem auf die schon erwähnten schweren Manifestationen an Niere und Lunge zurückzuführen.

Bei Nimelsteins Nachuntersuchung von Sharps ersten 25 MCDT-Patienten ergab sich, daß 2 Patienten auf Grund eines Nierenbefalls gestorben waren (68).

Cryer (20), Jones (46) und Manthorpe (61) berichteten über 3 Todesfälle, die auf ein Cor pulmonale infolge einer Lungenfibrose zurückzuführen waren.

Letztlich hängt die Prognose nicht nur davon ab, welche Organsysteme betroffen sind, sondern auch welche Komponenten der Erkrankung (SLE, PSS oder PM) im Vordergrund stehen. Da bei den einzelnen Patienten diese Komponenten im Krankheitsverlauf wechseln können, ist die Prognose der MCDT individuell und schwer voraussehbar.

Schon vor Sharps Publikationen über die MCDT waren Krankheitsbilder bekannt, die nicht in das diagnostische Schema der einzelnen Kollagenosen einzuordnen waren, da sie eine Überlappung der Symptome verschiedener Kollagenosen zeigten. So wurden Überlappungen zwischen SLE und chronischer Polyarthritits (24,40), SLE und PSS (12,25), PSS und PM (13,49) sowie PM und SLE (13,14) beschrieben. Auch in der vorliegenden Arbeit wurde über eine Patientin mit den klinischen Manifestationen eines SLE und einer PSS und eine Patientin mit Sklerodermatomyositis berichtet.

Sharp bezeichnete diese Erkrankungen als "overlap syndromes" und stellte ihnen die MCDT als eigenständige Erkrankung mit besonderem serologischen Marker (anti-RNP-Antikörper) gegenüber (93). Immunserologische Untersuchungen haben inzwischen jedoch ergeben, daß dieser Antikörper keineswegs spezifisch für die MCDT ist, sondern auch bei anderen Kollagenosen wie SLE, PSS, PM und chronischer Polyarthritits vorkommt, allerdings oft in niedrigeren Titern. Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse einiger Autoren, die Patienten mit verschiedenen Kollagenosen auf anti-RNP-Antikörper untersuchten.

Autor	SLE	PSS	DM/PM	cP
Notman (71)	13/50	6/27	0/20	3/30
Northway (70)	12/38	4/22	0/22	0/17
Hamburger (38)	17/118	3/32	0/9	0/57
Parker (72)	15/66	2/18	0/9	0/119

Tabelle 17:

Anti-RNP-Antikörper bei SLE, PSS, DM/PM und chronischer Polyarthritits (cP)

/ = die Zahlen nach dem Querstrich geben die Anzahl der untersuchten Patienten mit der jeweiligen Diagnose an

In der vorliegenden Arbeit wurde über eine Patientin mit SLE und einen Patienten mit Polymyositis berichtet, bei denen im Serum anti-RNP-Antikörper nachgewiesen wurden.

Außerdem wird von Ellmann der Fall eines Patienten beschrieben, bei dem erst später im Verlauf einer Erkrankung, die klinisch als MCDT imponierte, anti-RNP-Antikörper auftraten (27).

Im Hinblick auf diese Ergebnisse stellt sich die Frage, ob die anti-RNP-Antikörper zu Unterscheidung und Abgrenzung der MCDT gegenüber den Überlappungssyndromen dienen können bzw. ob sich die Eigenständigkeit einer Erkrankung auf solche nicht-spezifischen Antikörper gründen läßt.

Eine Klärung, ob anti-RNP-Antikörper als Marker eines eigenständigen Syndroms dienen können, würde sich möglicherweise durch die Abklärung der pathogenetischen Bedeutung ergeben.

Sharp schreibt den gegen extrahierbares nukleäres Antigen gerichteten Antikörpern oder auch dem Antigen selbst einen protektiven Effekt zu, da nicht nur die Patienten mit MCDT, sondern auch die SLE-Patienten mit anti-ENA-Antikörpern einen wesentlich gutartigeren Verlauf der Erkrankung mit seltenerem Nierenbefall und besseren Ergebnissen bei der Behandlung mit Kortikosteroiden zeigten als SLE-Patienten ohne anti-ENA-Antikörper (88,90,91,92).

Der Bericht von Morris (65) über die verminderte Ausprägung einer Immunkomplex-Nephritis bei NZB/NZW-Mäusen durch intravenöse Gabe von ENA unterstützt Sharps Hypothese eines protektiven Effekts des ENA ebenso wie die Untersuchungen von Hamburger. Er konnte nachweisen, daß ENA in vitro mit ds-DNS Komplexe bildet und die Entstehung von DNS-anti-DNS-Antikörper-Komplexen verhindert (37).

Im Gegensatz dazu weisen einige Studien darauf hin, daß den anti-RNP-Antikörpern, die gegen den RNP-Anteil des ENA gerichtet sind, eine ähnliche pathogenetische Bedeutung zukommen könnte, wie den anti-DNS-Antikörpern beim SLE.

Halla (35) fand bei 98% seiner Patienten mit MCDT zirkulierende Immunkomplexe im Serum. Ein Anstieg des Immunkomplextiters stand im Zusammenhang mit klinischer Aktivität.

Ähnliche Beobachtungen machten wir bei 3 unserer 6 Patienten, bei denen erhöhte Immunkomplexwerte im Serum eine erneute Exazerbation anzeigten. Ein Anstieg der anti-RNP-Antikörper konnte in diesem Zusammenhang jedoch nicht beobachtet werden.

Walsh (107) konnte nachweisen, daß die Immunkomplexe im Serum seiner MCDT-Patienten aus RNP und anti-RNP-Antikörpern bestanden.

Weiterhin wurden bei Patienten mit Nierenbefall Immunkomplexablagerungen in der Niere (46) und RNP-Ablagerungen in den Glomeruli (55) festgestellt.

Die Untersuchungen von Parker (73), die ergaben, daß die antinukleären Antikörper bei MCDT-Patienten eine ebenso große Fähigkeit zur Komplementbindung besitzen wie die antinukleären Antikörper bei Patienten mit SLE, unterstützen die Theorie einer Immunkomplexerkrankung.

Alarcon-Segovia (2,3,4) stellte bei Patienten mit MCDT einen Verlust der Suppressoraktivität der T-Lymphozyten auf die B-Lymphozyten fest, wie dies auch bei Patienten mit SLE bekannt ist. Er konnte nachweisen, daß dieser Defekt durch IgG-anti-RNP-Antikörper verursacht wird, die in bestimmte T-Lymphozyten, die Rezeptoren für den Fc-Anteil des IgG tragen, eindringen und sie zerstören. Die somit verminderte Anzahl dieser T-Lymphozyten, die normalerweise eine Suppression auf die B-Lymphozyten und damit die Antikörperbildung ausüben, führt zu immunregulatorischen Störungen und möglicherweise zur Autoantikörperbildung. Die anti-RNP-Antikörper könnten somit zur Selbsterhaltung der Krankheit beitragen.

Für die MCDT wird eine genetische Prädisposition angenommen, wobei ähnlich wie bei den anderen Kollagenosen eine Assoziation zwischen Krankheitsempfänglichkeit und bestimmten HLA-Antigenen vermutet wird. Dies ist durchaus mit der Hypothese einer Immunregulationsstörung in Einklang zu bringen, da die Mehrzahl der

mit bestimmten HLA-Antigenen assoziierten Erkrankungen eine Beteiligung des Immunsystems in der Pathogenese aufweist.

Es wird angenommen, daß im Haupthistokompatibilitätssystem des Menschen lokalisierte Gene die Immunantwort kontrollieren und regulieren, indem sie Antigene, die für die Zusammenarbeit von B- und T-Zellen bei der Immunregulation wichtig sind codieren. Es ist ebenso möglich, daß gewisse Gene auch Störungen im Verlauf einer Immunantwort codieren können. Diese Krankheitsempfindlichkeitsgene sind wiederum eng gekoppelt mit bestimmten HLA-Antigenen.

In diesem Zusammenhang wird vermutet, daß besonders mit HLA-D assoziierte Erkrankungen auf einen Defekt in der Regulation der humoralen Immunantwort beruhen, während die mit HLA-B assoziierten Krankheiten eine Störung der zellvermittelten Immunität aufweisen (7).

In einem Bericht von Lawless (57) wird auf eine erhöhte Frequenz der HLA-A Antigene DR4 und DR7 bei Patienten mit MCDT hingewiesen. Bei 71% seiner Patienten fand er das Antigen HLA-DR4 und bei 57% HLA-DR7, während bei der Kontrollgruppe HLA-DR4 nur in 32% und HLA-DR7 in 21% der Fälle nachweisbar waren.

Bei unserer Untersuchung fanden wir bei 4 unserer 6 MCDT-Patienten das Antigen HLA-DR4, während HLA-DR7 nicht nachgewiesen werden konnte.

Über die Frequenz bestimmter HLA-Antigene bei den verschiedenen Überlappungssyndromen ist nichts bekannt. Bei unserer Patientin mit einer Überlappung zwischen SLE und PSS waren die Antigene HLA-DR2 und DR3 nachweisbar, bei der Patientin mit einer Sklerodermatomyositis HLA-DR6.

Die beiden Patienten mit SLE bzw. PM und anti-RNP-Antikörpern zeigten den Phänotyp HLA-DR2 und DR7.

Die Frage, ob es sich bei der MCDT um eine eigenständige Erkrankung handelt, steht letztlich im Zusammenhang mit der ungeklärten Ätiologie der Kollagenosen. Das was wir alles Kollagenosen nennen, mag Ausdruck ähnlicher pathogenetischer Mechanismen sein mit möglicherweise verschiedenen ätiologischen Faktoren, die dann zu verschiedenen Varianten der Erkrankung führen.

Vorstellbar wäre auch, daß bei gleichem ätiologischen Faktor die genetisch unterschiedlich determinierte Immunantwort des jeweiligen Patienten die variablen klinischen und immunpathologischen Expressionen bestimmt.

Letztlich handelt es sich bei der MCDT wohl in erster Linie um eine definitionsgemäße Entität ohne eigenständige klinische Merkmale, mit einem serologischen Marker, der auch bei anderen Kollagenosen vorkommen kann und mit einer Prognose, die von den Kollagenosekomponenten (SLE, PSS, PM), die im Vordergrund der Erkrankung stehen, abhängt. Eine entsprechende Diagnose und Abgrenzung gegenüber den Überlappungssyndromen ist deshalb nur möglich, wenn alle, sowohl die klinischen als auch die serologischen Kriterien einer MCDT erfüllt sind.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde an Hand von 10 Kasuistiken zur Frage der eigenständigen nosologischen Entität der mixed connective tissue disease (MCDT) Stellung genommen.

Bei 6 der 10 Patienten waren die diagnostischen Kriterien einer MCDT erfüllt. Es traten sowohl die klinischen Manifestationen eines SLE als auch einer PSS und einer PM auf. Bei Krankheitsbeginn konnten vor allem Arthralgien, Myalgien, ein Raynaud-Phänomen und typischerweise eine diffuse, teigige Schwellung der Hände beobachtet werden, während es im weiteren Krankheitsverlauf zu einem Fortschreiten der Erkrankung mit Befall der Haut und der inneren Organe (Lunge, Perikard, Ösophagus, Leber, Niere) kam. In den meisten Fällen verlief die MCDT schubweise. Akute Exazerbationen konnten durch hohe Kortikosteroiddosen gebessert werden. Ein Absetzen der Therapie war jedoch wegen erneuter Krankheitschübe und schwerer, fortschreitender Organmanifestationen nicht möglich. Die Patienten erhielten eine kontinuierliche, zeitweise hoch dosierte, immunsuppressive Therapie (Kortikosteroide und teilweise Azathioprin), die jedoch in keinem Fall zu einer vollständigen Remission führte.

Anti-RNP-Antikörper, die als serologischer Marker der MCDT gelten, konnten bei allen 6 Patienten in hohen Titern (bis zu 1:325.000) nachgewiesen werden. Diese Antikörper, deren pathogenetische Bedeutung noch unklar ist, zeigten keine Korrelation zum Krankheitsverlauf, wie dies z.B. bei den anti-DNS-Antikörpern beim SLE üblich ist.

Eine Bestimmung des HLA-Phänotyps ergab in 4 von 6 Fällen als gemeinsamen Befund die Antigene HLA-A2 und DR4, was als Hinweis auf eine genetische Prädisposition gedeutet werden könnte, insbesondere da auch bei Untersuchungen mit einem größeren Krankengut eine ähnliche Assoziation festgestellt werden konnte (57).

Den MCDT-Patienten stellten wir 2 Patienten mit einem Überlappungssyndrom ohne anti-RNP-Antikörper und 2 Patienten mit einer Kollagenose ohne Überlappungssymptomatik (SLE bzw. PM) jedoch mit anti-RNP-Antikörpern gegenüber.

Eine Abgrenzung der MCDT gegenüber diesen Krankheitsbildern ist schwierig, denn es handelt sich hier wohl um eine definitionsgemäße Entität, die keine klinischen Eigenständigkeiten zeigt, deren serologischer Marker unter Umständen auch bei anderen Kollagenosen vorkommen kann und deren Therapieerfolg und Prognose davon abhängt, welche Kollagenosekomponente (SLE, PSS oder PM) im Vordergrund der Erkrankung steht. Eine entsprechende Diagnose und Abgrenzung gegenüber den Überlappungssyndromen ist nur möglich, wenn alle, sowohl die klinischen als auch die serologischen Kriterien einer MCDT erfüllt sind.

6. Literaturverzeichnis

- (1) ALARCON-SEGOVIA D.: Symptomatic Sjögren's Syndrome in Mixed Connective Tissue Disease. Journal of Rheum. 3 (2), 191-195 (1976).
- (2) ALARCON-SEGOVIA D., RUIZ-ARGUELLES A., FISHBEIN E.: Antibody penetration into living cells. I. Intracellular immunoglobulin in peripheral blood mononuclear cells in mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. Clin. exp. Immunology 35, 364-75 (1979).
- (3) ALARCON-SEGOVIA D., RUIZ-ARGUELLES A., LLORENTE L.: Antibody penetration into living cells. II. Anti-ribonucleoprotein IgG penetrates into T-lymphocytes causing their deletion and the abrogation of suppressor function. J. Immunol. 122 (5), 1855-62 (1979).
- (4) ALARCON-SEGOVIA D., RUIZ-ARGUELLES A.: Suppressor cell loss and dysfunction in mixed connective tissue disease. Arth. Rheum. Vol. 23 No.3, 314-18 (1980).
- (5) ALARCON-SEGOVIA D., PALACIOS R.: Human postthymic precursor cells in health and disease. IV. Abnormalities in immunoregulatory T-cell-circuits in mixed connective tissue disease. Arth. Rheum. Vol.23 No.12, 1486-94 (1981).
- (6) ALARCON-SEGOVIA D.: Mixed connective tissue disease - a decade of growing pains. J. Rheum. 8 (4), 535-40 (1981).
- (7) ALBERT E.D.; SCHOLZ S.: The biology of the major histocompatibility complex in man. Behring Inst. Mitt. No.62 (1978).

- (8) BALDASSARE A., WEISS T., AUCLAIR R., ZUCKNER J.:
Mixed connective tissue disease (MCDT) in children.
Arth. Rheum. 19, (abstract), p. 788 (1976)
- (9) BASCH C.M., EPSTEIN W.V.: Prognostic implications of
specificity and titer change in serum antibody to extrac-
table nuclear antigen (ENA). Clin. Res. 23, 132A (1975).
- (10) BELL D.A., MADDISON P.: Serologic subsets in systemic
lupus erythematosus. Arth. Rheum. Vol. 23 No.11,
1268-73 (1980).
- (11) BENNET R.M., SPARGO B.H.: Immune complex nephropathy
in mixed connective tissue disease.
Am. J. Med. 63, 534 (1977).
- (12) BIANCHI F.A., WENDT V.E., PURO H.E., KEECH M.K.:
Analysis of twenty-seven cases of progressive systemic
sclerosis (including two with combined systemic lupus
erythematosus) and a review of literature.
J. Chron. Dis. 19, 953-74 (1966).
- (13) BOHAN A., PETER J.B.: Polymyositis and Dermatomyositis.
N. Eng.J. Med. 292, 344-47 (1975).
- (14) BRADLEY W.G.: Inflammatory diseases of muscle.
In Kelley, Harris, Ruddy, Sledge: Textbook of Rheumatol-
ogy, Vol.II, 1255-76, W.B. Saunders Company,
Philadelphia (1981).
- (15) CANOSO J.J., COHEN A.S.: A review of the use, evaluations
and criticisms of the preliminary criteria for the
classification of systemic lupus erythematosus.
Arth. Rheum. Vol.22 No.8, 917-20 (1979).

- (16) CARWILE LE ROY E.: Scleroderma (Systemic Sclerosis). In Kelley, Harris, Ruddy, Sledge: Textbook of Rheumatology, Vol.II, 1211-30, W.B. Saunders Company, Philadelphia (1981).
- (17) CHUBICK A., GILLIAM J.N.: A review of mixed connective tissue disease. Int. J. Dermatol. Vol.17, 123-33 (1978).
- (18) CEPPELINI R., POLLI E., CELADA F.: A DNA-reacting factor in serum of a patient with lupus erythematosus diffusus. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 96, 572 (1957).
- (19) COHEN A.S., REYNOLDS W.E., FRANKLIN E.C., KALKA J.P., ROPES M.W., SHULMAN L.E., WALLACE S.L.: Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Bull. Rheum. Dis. 21, 643-48 (1971).
- (20) CRYER P.E., KISSANE J.M.: Mixed connective tissue disease. Am. J. Med. Vol. 65, 833-42 (1978).
- (21) CURRIE S., SAUNDERS M., KNOWLES M., BROWN A.E.: Immunological aspects of polymyositis. Quart. J. Med., New Series XL No.157, 63-84 (1971).
- (22) DAWKINS R.L.: Experimental myositis associated with hypersensitivity to muscle. J. Pathol. 90, 619 (1965).
- (23) DEVERE R., BRADLEY W.G.: Polymyositis: Its presentation, morbidity and mortality. Brain 98, 637-66 (1975).
- (24) DUBOIS E.L.: Lupus erythematosus, lupoid syndromes and their relation to collagen diseases, Part 2., Postgrad. Med. 32, 568-77 (1962).
- (25) DUBOIS E.L., CHANDOR S., FRIOU G.J., BISCHER M.: Progressive Sclerosis (PSS) and localized scleroderma (Morphea) with positive LE-cell-test and unusual systemic manifestations compatible with systemic lupus erythematosus (SLE). Medicine Vol.50 No.3, 199-222 (1971).

- (26) DUBOIS E.L.: Lupus erythematosus. Second edition, Los Angeles, University of Southern California Press (1976).
- (27) ELLMANN M.H., PACHMANN L., MEDOF E.: Raynaud's Phenomen and initially seronegative mixed connective tissue disease. J. Rheum. 8, 632-34 (1981).
- (28) FARBER S.J., BOLE G.G.: Antibodies to components of extractable nuclear antigen. Arch. Intern. Med. 136, 425-31 (1976).
- (29) FRIOU G.J.: Clinical application of lupus serum-nucleo-protein reaction using fluorescent antibody technique (abstract). J. Clin. Invest. 36, 820 (1957).
- (30) FULLER T.J., RICHMAN A.V., AUERBACH D., ALEXANDER R.W., LOTTENBERG R., LONGLEY S.: Immune-complex glomerulonephritis in a patient with mixed connective tissue disease. Am. J. Med. Vol. 62, 761-64 (1977).
- (31) GARCIA DE LA TORRE D., TALARICO M.A., ALCOGER-VARELA J., LAVALLE-MONTALVO C.: Studies of antinuclear antibodies in scleroderma patients. Revue du Rhumatisme, XV. intern. Kongreß f. Rheumatologie, Paris, Juni (1981).
- (32) GARLEPP M.J., DAWKINS R.L., MC DONALD B., BLACK K.A.: Polymyositis. In Dawkins R.L., Christiansen F.F., Zilko P.J.: Immunogenetics in Rheumatology, Section 7, 248-52, Amsterdam-Oxford-Princeton, Excerpta medica (1982).
- (33) GORDON M.F., STOLLEY P.D., SCHIMAR R.: Trends in recent systemic lupus erythematosus mortality rates. Arth. Rheum. Vol. 24 No.6 (1981).

- (34) GRANT K.D., ADAMS L.E., HESS E.V.: Mixed connective tissue disease - a subset with sequential clinical and laboratory features. *J. Rheumatol.* 8, 587-98 (1981).
- (35) HALLA J.T., SCHROHENLOHER R.E., HARDIN J.G., VOLANAKIS J.E.: Circulating immune complexes in mixed connective tissue disease (MCDT). *Arth. Rheum.* 21, 562 (1978).
- (36) HALLA J.T., HARDIN J.G.: Clinical features of the arthritis of mixed connective tissue disease. *Arth. Rheum.* Vol.21 No.5, 497-503 (1978).
- (37) HAMBURGER M., FRIEDLANDER L., BARLAND P.: Interactions of extractable nuclear antigen (ENA) and double stranded DNA. *Arth. Rheum.* Vol.17 No.4, 469-75 (1974).
- (38) HAMBURGER M., HODES S., BARLAND P.: The incidence and clinical significance of antibodies to extractable nuclear antigens. *Am. J. Medical Sciences* Vol. 273 No.1, 21-28 (1977).
- (39) HARGRAVES M.M., RICHMOND H., MORTON R.: Presentation of two bone marrow elements: The "Tart" cell and the "LE" cell. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.* 23, 25-27 (1948).
- (40) HAZEVOET H.N., HIJMANNS W., KIEVITS J.H.: Significance of the LE-cell phenomenon for the symptomatology and prognosis of rheumatoid arthritis. A follow-up study of 9 years. *Ann. Rheum. Dis.* 25, 375-76 (1966).
- (41) HENCH P.K., EDGINGTON T.S., TAN E.M.: The evolving clinical spectrum of mixed connective tissue disease (abstract). *Arth. Rheum.* 17, p. 404 (1975).
- (42) HEPBURN B.: Multiple nuclear antibodies in mixed connective tissue disease: a report of a patient with an unusual antibody profile. *J. Rheumatol.* 8, 635-38 (1981).

- (43) HOLMAN H.R.: Partial purification and characterization of an extractable nuclear antigen which reacts with SLE sera. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 124, 800 (1965).
- (44) HORN J.R., KAPUR J.J., WALKER S.E.: Mixed connective tissue disease in siblings. *Arth. Rheum.* Vol.21 No.6, 709-14 (1978).
- (45) HUGHES G.R.V., BLACK C.M., WELSH K.J., FIELDER A., BATCHELOR J.H.: HLA-antigens, Bf-allotypes and clinical subgroups in SLE. *Revue du Rhumatisme*, XV. intern. Kongreß f. Rheumatologie, Paris, June (1981).
- (46) JONES M.B., OSTERHOLM R.K., WILSON R.B., MARTIN F.H., COMMERS J.R., BACHMAYER J.D.: Fatal pulmonary hypertension and resolving immune-complex glomerulonephritis in mixed connective tissue disease. *Am. J. Med.* Vol.65, 855-63 (1978).
- (47) JONSSON J.: Symptomatology and diagnosis in connective tissue disease. *Scand. J. Rheum.* 5, 177-83 (1976).
- (48) KALLENBERG C.G.M., VAN DER VOORT-BEELEN J.M., D'AMARO J., THE T.H.: Increased frequency of B8/DR3 in scleroderma and association of the haplotype with impaired cellular immune response. *Clin. exp. Immunol.* 43, 478-85 (1981).
- (49) KAPLAN G., KAHN M.F., VINCEREUX PH., BOURGOIS P.: Severe forms of sclerodermatomyositis. *Revue du Rhumatisme*, XV. intern. Kongreß f. Rheumatologie, Paris, Juni (1981).
- (50) KARSH J., KLIPPEL J.H., BALOW J.E., DECKER J.L.: Mortality in lupus nephritis. *Arth. Rheum.* Vol.22 No.7, 764-69 (1979).
- (51) KAHALEH M.B., SHERER G.K., LE ROY E.C.: Endothelial injury in scleroderma. *J. Exp. Med.* Vol.149, 1326-35 (1979).

- (52) KLEMPERER P.: The concept of collagen diseases.
Am. J. Pathol. Vol.26 No.4, 505-16 (1950).
- (53) KONDO H., RABIN B.S., RODNAN G.P.: Cutaneous antigen-stimulating lymphokine production by lymphocytes of patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma). J. Clin. Invest. Vol. 58, 1388-94 (1976).
- (54) KOVALCHIK M.T., GUGGENHEIM S.J., SILVERMAN M.H., ROBERTSON J.S., STEIGERWALD J.C.: The kidney in progressive systemic sclerosis. Ann. Intern. Med. 89, 881-87 (1978).
- (55) KURATA N., HARA J., KINASHI N., OFUJI T.: Demonstration of nuclear ribonucleoprotein antigen in diseased kidney from patients with systemic lupus erythematosus. Revue du Rhumatisme, XV. internat. Kongreß f. Rheumatologie, Paris, Juni (1981).
- (56) LABOWITZ R., SCHUMACHER H.R.: Articular manifestations of systemic lupus erythematosus. Ann. Intern. Med. 74, 911-921 (1971).
- (57) LAWLESS O.J., METZ S., LIGHT J.A., BERNE B.H., STRONG D.M.: Association of HLA-DR3 with antibodies to native DNA and a subset of systemic lupus erythematosus (SLE) patients with nephritis. Revue du Rhumatisme, XV. intern. Kongreß f. Rheumatologie, Paris, Juni (1981).
- (58) LEIBFARTH J.H., PERSELLIN R.H.: Characteristics of patients with serum antibodies to extractable nuclear antigens. Arth. Rheum. Vol.19, No.5, 851-56 (1976).
- (59) LEISNER B.: Refluxkrankheit: Vorteile durch nuklearmedizinische Diagnostik. Mk. Ärztl. Fortb. 31, Heft 21, 814-20 (1981).

- (60) MALAVE I., PAPA R., LAYRISSE Z.: Lymphocytotoxic antibodies in SLE-patients and their relatives. Arth. Rheum. Vol.19 No.4, 700-704 (1976).
- (61) MANTHORPE R., ELLING H., VON DER MEULEN J.T., FREIES-LEBEN SOERENSEN S.: Two fatal cases of mixed connective tissue disease. Scand. J. Rheumatology 9, 07-10 (1980).
- (62) MANTHORPE R., BENDIXEN G., SCHILER H., VIDEBACK A.: Jaccoud's syndrome. A nosographic entity associated with systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol. 7 (2), 169-177 (1980).
- (63) MASI A.T., SUBCOMITTEE FOR SCLERODERMA CRITERIA OF THE AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CRITERIA COMMITTEE: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arth. Rheum. Vol. 23 No.5, 581-90 (1980).
- (64) MÖDDER B., FELTKAMP H., MIES R., THIELE K.G.: Klinik, Diagnose, Differentialdiagnose und Therapie der Mischkollagenose (Sharp-Syndrom). Med. Welt Bd.31, Heft 37, 1305-07 (1980).
- (65) MORRIS A.D., MARIENFELD D., IRVIN W.S., ESTERLY J., CHASE G.R., SHARP G.C.: Modification of NZB/NZW nephritis by extractable nuclear antigen (ENA). Program and abstracts of the 35th annual meeting of the American Rheumatism Association Section of the Arthritis Foudation. Abstract No. 32, New York, June (1971).
- (66) NAKAMURA R.M., PEEBLES C.L., TAN E.M.: Microhemagglutination Test for detection of antibodies to nuclear Sm and ribonucleoprotein antigens in systemic lupus erythematosus and related diseases. Am. J. Clin. Pathol. Vol.70 No.5, 800-07 (1978).

- (67) NIES K.M., BROWN J.C., DUBOIS E.L., QUISMORIO F.P., FRIOU G.J., TERASAKI P.J.: Histocompatibility (HL-A) antigens and lymphocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus (SLE).
Arth. Rheum. Vol.17 No.4, 397-402 (1974).
- (68) NIMELSTEIN S.H., BRODY S., MC SHANE D., HOLMAN H.R.: Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients.
Medicine Vol.59 No.4, 239-48 (1980).
- (69) NISHIKAI M.: Mixed connective tissue disease.
In Dawkins R.L., Christiansen F.F., Zilko P.J.: Immuno-genetics in Rheumatology, Section 7, 253-55, Amsterdam-Oxford-Princeton, Excerpta medica (1982).
- (70) NORTHWAY J.D., TAN E.M.: Differentiation of antinuclear antibodies giving speckled staining patterns in immuno-fluorescence. Clin. Immunol. Immunopathol. I, 140-54 (1972).
- (71) NOTMAN D.D., KURATA N., TAN E.M.: Profiles of antinuclear antibodies in systemic rheumatic diseases.
Ann. Intern. Med. 83, 464-69 (1975).
- (72) PARKER M.D.: Ribonucleoprotein antibodies: frequency and clinical significance in systemic lupus erythema-tosus, scleroderma and mixed connective tissue disease.
J. Lab. Clin. Med. Vol.82, No.5, 769-75 (1973).
- (73) PARKER M.D. TURNER R.A.: Comparison of the complement-fixing activity of antinuclear antibodies in lupus nephritis, mixed connective tissue disease and scleroderma.
Arth. Rheum. Vol. 19 No.5, 857-61 (1976).

- (74) REICHLIN M., MATTIOLI M.: Correlation of a precipitin reaction to an RNA-protein-antigen and a low prevalence of nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. N. Engl. J. Med. 286, 908-11 (1972).
- (75) REICHLIN M.: Problems in differentiating SLE and mixed connective tissue disease. N. Engl. J. Med. 295, 1194 (1976).
- (76) RODNAN G.P.: Progressive systemic sclerosis (scleroderma). In Hollander J.L. and Mc Carty D.J. (eds.): Arthritis and Allied Conditions, 9th edition, Philadelphia, Lea and Febiger (1979).
- (77) ROOD J.J. VAN, LEEUWEN A. VAN, KEUNING J.J., BUSSE VAN OUD, ALBLAS A.: The serological recognition of the human MLC-determinants using a modified cytotoxicity technique. Tissue antigens 5, 73-79 (1975).
- (78) ROSE A.L., WALTON J.N.: Polymyositis: a survey of 89 cases with particular reference to treatment and prognosis. Brain 89, 747-767 (1966).
- (79) ROSENTHAL M.: Das Sharp-Syndrom (mixed connective tissue disease). Schweiz. med. Wschr. 106, 129-34 (1976).
- (80) ROSENTHAL M., MÜLLER W.: Das Sharp-Syndrom (mixed connective tissue disease). Schweiz. med. Wschr. 107, 1162-65 (1977).
- (81) ROSENTHAL M.: Die Bedeutung der RNase-ANF-Bestimmung für die Diagnose des Sharp-Syndroms (Mixed Connective Tissue Disease). Klin. Wschr. 55, 31-35 (1977).
- (82) ROSENTHAL M.: "Mixed connective tissue disease" or "Sharp Syndrome" ? Arth. Rheum. 20, 905 (1977).

- (83) ROTHFIELD N.F., RODNAN G.P.: Serum antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis (scleroderma). Arth. Rheum. Vol.11 No.5, 607 (1968).
- (84) ROTHFIELD N.F.: Kidney in lupus erythematosus. Contr. Nephrol. Vol. 7, 128-42 (1977).
- (85) ROTHFIELD N.: Clinical features of systemic lupus erythematosus. In Kelley, Harris, Ruddy, Sledge: Textbook of Rheumatology, Vol.II, Philadelphia, W.B. Saunders Company (1981).
- (86) SANDERS D.Y., HUNTLEY C.C., SHARP G.C.: Mixed connective tissue disease in a child. J. Pediat. 83, 642-43 (1973).
- (87) SHARP G.C., IRVIN W.S., HOLMAN H.R., TAN E.M.: A distinct rheumatic disease syndrome associated with antibody to a particular nuclear antigen and unusual responsiveness to corticosteroid therapy. Clin. Res. 17, 359 (1969).
- (88) SHARP G.C., IRVIN W.S.: Autoantibodies: friend or foe? Am. J. Med. Sci. Vol.259, 365-72 (1970).
- (89) SHARP G.C., IRVIN W.S., HOLMAN H.R., TAN E.M.: Relationship of antibodies to the extractable nuclear antigen (ENA) to disease activity in systemic lupus erythematosus (SLE) and the mixed connective tissue disease. Clin. Res. 18, 617 (1970).
- (90) SHARP G.C., IRVIN W.S., LA ROQUE R.L., VELEZ C., DALY V., KAISER A.D., HOLMAN H.R.: Association of autoantibodies to different nuclear antigens with clinical patterns of rheumatic disease and responsiveness to therapy. J. Clin. Invest. 50, 350 (1971).

- (91) SHARP G.C., IRVIN W.S., TAN E.M., GOULD R.G., HOLMAN H.R.: Mixed connective tissue disease - an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). Am. J. Med. 52, 148-59 (1972).
- (92) SHARP G.C., IRVIN W.S., NORTHWAY J.D., TAN E.M.: Specificity of antibodies to extractable nuclear antigens (ENA) in mixed connective tissue disease (MCDT) and systemic lupus erythematosus (SLE) (abstract). Arth. Rheum. Vol.15 No.1, 125 (1972).
- (93) SHARP G.C.: Mixed connective tissue disease - overlap syndromes. Clin. Rheum. Dis. Vol.1 No.3, 561-72 (1975).
- (94) SHARP G.C., IRVIN W.S., MAY C.M., HOLMAN H.R., MC DUFFIE F.C., HESS E.V., SCHMID F.R.: Association of antibodies to ribonucleoprotein and Sm-antigens with mixed connective tissue disease, systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. New Engl. J. Med. Vol.295, 1149-54 (1976).
- (95) SHARP G.C.: Mixed connective tissue disease and overlap syndromes. In Kelley, Harris, Ruddy, Sledge: Textbook of Rheumatology, Vol.II, Philadelphia, W.B. Saunders Company (1981).
- (96) SHARP G.C.: Anti-nRNP and anti-Sm antibodies. Arth. Rheum. Vol.25 No.7, 757-60 (1982).
- (97) SIEGEL R.C.: Scleroderma. Med. Clin. North Am. Vol.61, No.2, 283-296 (1977).
- (98) SINGSEN B.H., KORNREICH H.K., KING K.K., BERNSTEIN B.H., HANSON V., TAN E.M.: Mixed connective tissue disease in children (abstract). Arth. Rheum. Vol.19, 822 (1976).

- (99) SPECKER CH., KUNTZ B.M.E., LAKOMEK H.J., GOERZ G.,
BRÜSTER H., KRÜSKEMPER H.L.: Histocompatibility antigen
frequencies in patients with systemic lupus erythematosus.
Revue du Rhumatisme, XV. intern. Kongreß f. Rheumatologie,
Paris, Juni (1981).
- (100) STEINBERG A.D., BARON S., TALAL N.: The pathogenesis
of autoimmunity in New Zealand Mice. I. Induction of
antinucleic acid antibodies by polyinosinic/polycytidylic
acid. Med. Sci. 63, 1102-07 (1969).
- (101) STUART J.M., POSTLETHWAITE A.E., KANG A.H.: Evidence
for cell-mediated immunity to collagen in progressive
systemic sclerosis. J. Lab. Clin. Med. 88, 601-07 (1976).
- (102) SVEJGAARD A., FRHS J., MORLING N., RYDER L.P.:
HLA in Rheumatology. J. Rheumatol. 8 (4), 541-45 (1981).
- (103) TAN M., EPSTEIN W.V.: A solid-phase immunoassay for
antibody to DNA and RNA.
J. Lab. Clin. Med. 81 (1), 122-32 (1973).
- (104) TAN E.M.: Relationship between profiles of antinuclear
antibodies and certain rheumatic diseases.
In: Antibodies to nuclear antigens, pp 40-53, Amsterdam-
Oxford-Princeton, Excerpta medica (1982).
- (105) TERASAKI P.I., MC CELLAND J.D.: Microdoplet assay of
human serum cytotoxins. Nature 206, 998, London (1964).
- (106) WALLACE D.J., PODELL T., WEINER J., KLINENBERG J.R.,
FOROUZESH S., DUBOIS E.L.: Systemic lupus erythematosus -
survival patterns. JAMA 245 (9), 934-38 (1981).

- (107) WALSH T.R., TAKANO M., SHARP G.C.: Demonstration of change from low to high titers of antibodies to nuclear ribonucleoprotein (RNP) in mixed connective tissue disease (MCDT) (abstract). Clin. Res., 753 (1977).
- (108) WINCHESTER R.J., NUNEZ-ROLDAN : Genetic aspects of SLE. Arth. Rheum. Vol.25 No.7, 835 (1982).
- (109) WINKELMANN R.K.: Pathogenesis and staging of scleroderma. Acta Dermatovener. 56, 83-92, Stockholm (1976).
- (110) ZILKO P.J., PENNY R., BREIT S., MC CLUSKEY J., DAWKINS R.L.: Progressive Systemic Sclerosis.
In Dawkins R.L., Christiansen F.F., Zilko P.J.: Immunogenetics in Rheumatology, Section 7, 248-52, Amsterdam-Oxford-Princeton, Exerpta medica (1982).
- (111) ZVAIFLER N.J.: Etiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus.
In Kelley, Harris, Ruddy, Sledge: Textbook of Rheumatology, Vol.II, Philadelphia, W.B. Saunders Company (1981).

Bei Herrn Professor Dr. N. Zöllner möchte ich mich für die Erlaubnis, mit den Patienten der Medizinischen Poliklinik arbeiten zu dürfen, bedanken.

Herrn Professor Dr. M. Schattenkirchner danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und Herrn Dr. P. Herzer für die unermüdliche Unterstützung meiner Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 08. Dezember 1957 wurde ich als Tochter des Bankkaufmanns Georg Borst und seiner Ehefrau Renate in Würzburg geboren.

Von September 1964 bis September 1965 besuchte ich die Volksschule am Mönchberg in Würzburg.

Im Oktober 1965 zog ich mit meinen Eltern nach Augsburg. Dort besuchte ich bis Juli 1968 die Volksschule am Frauentor. Im September 1968 trat ich in das Jakob-Fugger-Gymnasium ein. An dieser Schule legte ich im Juni 1977 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1978 begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Im März 1980 absolvierte ich die Ärztliche Vorprüfung, im März 1981 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und im März 1983 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Am 13. Mai 1983 heiratete ich den Rechtsreferendar Guido Sindermann.

Während des praktischen Jahres war ich in der Chirurgischen Klinik, den Kinderkliniken und der I. Medizinischen Klinik des Krankenhauszweckverbandes Augsburg tätig. Im Mai 1984 bestand ich den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Am 09.05.1984 wurde mir die Approbation als Ärztin erteilt.

Seit 19. November 1984 bin ich als Assistenzärztin bei Professor Dr. J. Eckart in der Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Zentralklinikums Augsburg tätig.

